

JURNAL ILMIAH FARMASI
(SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACY)

PIMPINAN UMUM/ PENANGGUNG JAWAB
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

WAKIL PIMPINAN UMUM/ WAKIL PENANGGUNG JAWAB
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UII

MITRA BESTARI

1. Prof. Dr. Wiryatun Lestariana, Apt
2. Prof. Dr. Zulies Ikawati, Apt
3. Prof. Dr. Sudibyo Martono, Apt
4. Dr. Tedjo Yuwono, Apt
5. Prof. Dr. Dachriyanus, Apt
6. Prof. dr. Iwan Dwiprahasto, MMedSc, PhD
7. Prof. Dr. Lukman Hakim M.Sc., Apt
8. Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA, Apt
9. Prof. Dr. Ibnu Gholib Gandjar, DEA., Apt

DEWAN EDITOR

Ketua : Saepudin, M.Si., Apt
Sekretaris : Rochmy Istikharah, M.Sc., Apt.
Anggota : Vitarani Dwi Ananda Ningrum, M.Si., Apt
Okti R. Mafruhah, M.Sc., Apt
Dimas Adhi Pradana, M.Sc., Apt.
Fithria DA. Suryanegara, M.Sc., Apt.
Ari Wibowo, S.Farm., Apt
Arba Pramudita Ramadani, M.Sc., Apt.
Oktavia Indrati, S.Farm., M.Sc., Apt.

Penerbit

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Alamat Penerbit

Jurusan Farmasi FMIPA UII
Jl. Kaliurang Km. 14,4 Yogyakarta 55584
Telp. (0274) 896439 ext. 3047
Email: jif@uii.ac.id

DAFTAR ISI

Susunan Redaksi	
Daftar Isi	i
Pengantar Dari Dewan Editor	ii
Research	
Pengaruh Nattokinase® Terhadap Daya Kerja Metformin Hcl Pada Tikus Jantan Galur Wistar	41
Vivi Sofia	
Pengembangan dan Validasi Metode Analisis Rifampicin Isoniazid-Pirazinamid dalam Fixed Dose Combination Dengan Metode Kromatografi Lapis Tipis-Densitometri	47
M. Hatta Prabowo, Ari Wibowo, Laily Fauziyah	
Clinical	
Kaitan Penggunaan Obat Analgetik dan Anti Inflamasi Non Steroid dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik pada Pasien Hemodialisis di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta	59
Woro Supadmi, Lukman Hakim	
Uji Aktivitas Hepatoprotektif Teh Hijau Kombucha pada Tikus Putih yang Diinduksi Parasetamol	67
M.Thesa Ghozali, Puguh Novi Arsito	
Petunjuk Bagi Penulis	

PENGANTAR DARI DEWAN EDITOR

Alhamdulillah, puji syukur ke hadirat Allah Ta'ala yang telah menganugerahkan kesempatan dan kekuatan, sehingga Jurnal Ilmiah Farmasi (JIF) Vol. 9 No. 2 tahun 2012 dapat diterbitkan. Pada edisi ini dimuat 4 (empat) artikel yang terdiri dari 2 (dua) artikel pada kelompok *research* dan 2 (dua) artikel pada kelompok *clinical*. Artikel-artikel pada kelompok *research* diantaranya mengetengahkan topik farmakologi dan kimia farmasi. Artikel yang disajikan pada kelompok *clinical* mengulas kaitan penggunaan obat analgetik dan anti inflamasi non steroid dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien hemodialisis dan uji aktivitas hepatoprotektif teh hijau kombucha. Besar harapan kami semua artikel yang disajikan dalam edisi ini dapat memberikan manfaat dan menambah wawasan pembaca mengenai perkembangan penelitian dan wacana di bidang farmasi dan kesehatan. Saran dan kritik membangun dari pembaca sangat kami nantikan. Begitu pula, kami mengundang pembaca untuk berpartisipasi mengirimkan artikel untuk dimuat dalam jurnal ini. Bagi pembaca yang berminat, dapat mencermati aturan pengiriman artikel yang sudah ditetapkan dan segera mengirimkannya ke alamat redaksi.

Akhirnya, kami ucapkan selamat membaca dan selamat mencermati, dan tak lupa kami mohon maaf apabila terdapat kesalahan dan kelalaian dalam penerbitan edisi ini.

Yogyakarta, September 2012

Dewan Editor

PENGARUH NATTOKINASE® TERHADAP DAYA KERJA METFORMIN HCl PADA TIKUS JANTAN GALUR WISTAR

Vivi Sofia

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

e-mail: vi2_sophia@yahoo.co.id

ABSTRAK

Interaksi obat merupakan masalah yang perlu dicermati. Interaksi yang terjadi kemungkinan dapat menyebabkan perubahan efek farmakologi suatu obat. Interaksi yang terjadi bisa menguntungkan atau merugikan. Nattokinase merupakan produk *nutraceutical* yang mempunyai efek khusus melancarkan aliran darah. Pada penderita diabetes mellitus, tingginya kadar glukosa darah mengakibatkan viskositas darah menjadi meningkat dan hal ini akan sangat beresiko terhadap laju alir darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian nattokinase terhadap daya kerja metformin HCl dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar. Penelitian ini menggunakan metode uji toleransi glukosa oral dengan pembebanan glukosa dosis 4,5 g/KgBB. Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan galur Wistar umur 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 gram, sebanyak 24 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok I sebagai kelompok kontrol negatif diberi aquadest, kelompok II sebagai kelompok kontrol positif diberi metformin HCl dosis 45 mg/kg BB, kelompok III diberi nattokinase dosis 22,5 mg/kg BB, kelompok IV diberi metformin HCl dosis 45 mg/KgBB dengan selang waktu 2 jam setelah pemberian nattokinase dosis 22,5 mg/kg BB secara peroral, 30 menit kemudian semua kelompok perlakuan diberi glukosa. Saat pemberian glukosa dianggap sebagai waktu ke-0. Pengambilan darah melalui *sinus orbitalis* mata pada menit ke (-60), (-30), 0, 60, 120, dan 180. Kadar glukosa darah diukur dengan alat *Blood Glucose Test Meter GlucoDr*. Efek penurunan kadar glukosa darah ditunjukkan dengan menghitung nilai $LDDK_{0-300}$ (Luas Daerah Di bawah Kurva menit ke-0 sampai menit ke-300 dari grafik waktu vs kadar

glukosa darah). Data yang didapat diuji statistik dengan uji Levene, uji Kolmogorof-Smirnov, dan uji lanjut dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian metformin HCl 2 jam setelah pemberian nattokinase dapat menurunkan daya kerja metformin HCl sebesar 11,67 %.

Kata kunci: diabetes mellitus, efek hipoglikemia, interaksi obat, metformin HCl, nattokinase

ABSTRACT

Interaction of modern drug and traditional drug is an issue that needs to be examined. Interaction is likely to lead to changes in the pharmacological effect of a drug. Interactions that could occur to advantages or disadvantages. Nattokinase is a nutraceutical product that can be used in conjunction with oral antidiabetic drugs that allows the interaction. This study aims to determine the effect of Nattokinase on Metformin HCl in decreasing of blood glucose levels Male white Wistar rats (*Rattus norvegicus*). This study used an oral glucose tolerance test with glucose loading dose of 4.5 g/kg. Animals test used were white male Wistar rats aged 2-3 months weighing 180-200 g, 24 rats that were divided into 4 groups, each group consisted of 6 rats. Group I as a negative control group was given tween 80 – span 80, group II as a positive control group was given metformin HCl doses of 45 mg/kg, group III was given nattokinase dose 300 mg/kgBB, group IV given nattokinase 300 mg/kgBB 2 hour then were given metformin HCl. 30 minutes later all treatment of groups were given glucose. When treatment is considered as a time at-0. The given of glucose is considered as the time at-30. Blood sampling at 0, 30, 60, 120,

and 180. Blood glucose levels was measured with the GlukoDr. The effect of decreasing blood glucose levels indicated by the value of $LDDK_{0-180}$ (Regional Area Under the Curve 0-180 minutes of the graph time vs blood glucose levels). The data were tested statistically by *Kruskal-Wallis* and *Mann Whitney* with a level of sigficanse 95%. The results showed that administration of Metformin HCl after 1 hour administration Nattokinase decreased 11,67% of metformin HCl.

Key words: diabetes mellitus, drug interactions, hypoglicemia effect, metformin, nattokinase

PENDAHULUAN

Menurut survei yang dilakukan WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita diabetes terbesar di dunia setelah India, Cina dan Amerika Serikat (Tjokropawiro, A., 2000). Pasien diabetes mellitus biasanya kualitas darah mereka sangat jelek karena berbagai macam alasan, seperti tingginya kadar glukosa darah, hiperlipidemia dan lain-lain. Hal ini sangat beresiko karena pasien diabetes mellitus akan mudah terkena stroke dan serangan jantung koroner (Harkness, 1989). Nattokinase merupakan produk nutraceutical yang memiliki efek khusus untuk melancarkan aliran darah dengan cara memecah fibrin (NCC of Japan, 2006). Produk ini di masyarakat sering digunakan untuk mengatasi kesemutan dan gangren pada pasien diabetes mellitus yang berawal dari tidak lancarnya aliran darah akibat kadar glukosa darah yang tinggi. Salah satu obat antidiabetik oral yang sering digunakan adalah metformin HCl, terutama bagi penderita diabetes mellitus tipe 2 disertai kegemukan. Pada penderita diabetes mellitus yang disertai kegemukan dianjurkan

untuk menggunakan metformin HCl, karena dapat menurunkan nafsu makan (Sumi, H *et al*, 1990)

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dibuktikan dengan penelitian bagaimana efek dari interaksi antara nattokinase dengan metformin HCl terhadap penurunan kadar glukosa dalam darah.

METODE PENELITIAN

Pengelompokan dan perlakuan hewan uji

Hewan uji dibagi secara acak menjadi empat kelompok yang terdiri dari tujuh ekor tikus putih jantan galur Wistar. Tiap kelompok tikus diberi perlakuan sebagai berikut:

Kelompok I : sebagai kontrol negatif, diberi *aquadest*. 30 menit kemudian diberi glukosa 4,5 g/kg BB.

Kelompok II : sebagai kontrol positif, diberi metformin HCl 45 mg/kg BB. 30 menit kemudian diberi glukosa 4,5 g/kg BB.

Kelompok III : diberi SALAKINASE®, 30 menit kemudian diberi glukosa 4,5 g/kg BB.

Kelompok IV : diberi SALAKINASE®, 2 jam kemudian diberi metformin HCl, 30 menit kemudian diberi glukosa 4,5 g/kg BB.

Analisis data

Data yang berupa kadar glukosa darah dianalisis dengan $LDDK_{0-n}$ dengan rumus trapesium untuk masing-masing perlakuan yaitu :

$$LDDK_{0-n} = \left[\frac{t_1 - t_0}{2} \times (C_0 + C_1) \right] + \left[\frac{t_2 - t_1}{2} \times (C_1 + C_2) \right] + \dots + \left[\frac{t_n - t_{n-1}}{2} \times (C_n + C_{n-1}) \right]$$

Keterangan :

LDDK : Luas Daerah di bawah Kurva

t : waktu (menit)

C : kadar glukosa darah (mg/ml)

Data tersebut kemudian dianalisis secara statistik analisis varian satu jalur (ANOVA) dan dilanjutkan dengan uji LSD, dengan taraf kepercayaan 95%. Untuk mengetahui kemampuan sediaan dalam menurunkan kadar glukosa darah, maka

dihitung persentase penurunan kadar glukosa darah dengan rumus sebagai berikut:

Persentase penurunan kadar glukosa darah=

$$\frac{(LDDK_{0-300} \text{ kontrol negatif}) - (LDDK_{0-300} \text{ kontrol positif/perlakuan})}{LDDK_{0-300} \text{ kontrol negatif}} \times 100\%$$

Untuk mengetahui penurunan daya kerja metformin HCl oleh Salakinase®, maka

dihitung persentase penurunan daya kerja dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Penurunan daya kerja} = A - B$$

Keterangan :

A : Persentase penurunan kadar glukosa darah kontrol positif metformin HCl

B : Persentase penurunan kadar glukosa darah kelompok pemberian Salakinase® dosis 0,36 g/kg BB dan metformin HCl

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh pemberian SALAKINASE® terhadap daya kerja Metformin HCL dalam menurunkan kadar glukosa darah

Purata perubahan kadar glukosa darah tikus pada menit-menit tertentu untuk semua kelompok perlakuan dan purata LDDK₀₋₁₈₀ dapat dilihat pada Tabel 1.

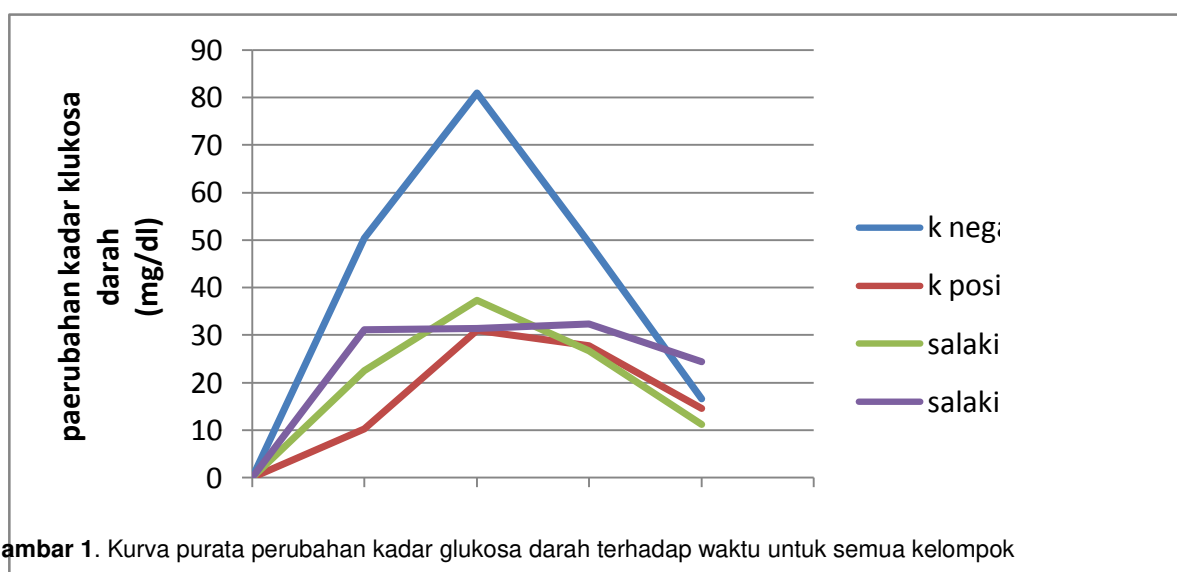
Tabel 1. Purata perubahan kadar glukosa darah tikus yang dibebani glukosa pada kelompok I, II, III, dan IV

Kelompok	NO	Perubahan kadar glukosa darah menit ke-(mg/dl)					LDDK ₀₋₁₈₀ (menit mg/dl)
		0	30	60	120	180	
I	SD	0	15,79	45,28	53,97	10,78	6072,71
	X rata-rata	0	50,4	97,2	68,4	16,6	10488
II	SD	0	8,29	20,54	17,18	4,82	2348,77
	X rata-rata	0	10,2	31	27,8	14,6	3807
III	SD	0	6,73	7,19	8,76	6,94	1259,54

	X rata-rata	0	22,6	37,4	26,8	11,2	4305
	SD	0	18,72	26,09	24,52	15,98	3686,26
IV	X rata-rata	0	31,4	31,4	32,4	24,4	5031

Berdasarkan purata kadar pada menit-menit tertentu untuk semua kelompok perlakuan dapat dibuat kurva hubungan

antara kadar glukosa darah terhadap waktu untuk semua kelompok perlakuan dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kurva purata perubahan kadar glukosa darah terhadap waktu untuk semua kelompok

Pengaruh pemberian SALAKINASE[®] terhadap daya kerja Metformin HCL dalam menurunkan kadar glukosa darah

Tabel 2 Hasil perhitungan persentase penurunan kadar glukosa darah pada kelompok I, II, III, dan IV

Kelompok	LDDK 0-180	% Penurunan kadar glukosa darah	% penurunan daya kerja Metformin
I	10488	0%	-
II	3807	63,70 %	-
III	4305	58,95 %	-
IV	5031	52,03 %	11,67

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa semua kelompok perlakuan mempunyai kemampuan menurunkan kadar glukosa darah tikus jantan kecuali kelompok I. Kelompok III yang merupakan kontrol SALAKINASE[®] dosis 300mg/kgBB

mempunyai persentase penurunan kadar glukosa darah sebesar 58,95 % artinya SALAKINASE[®] dosis 300mg/kgBB mempunyai daya antihiperglikemik walaupun tidak sebesar metformin yaitu 63,70 %. Hal ini dikarenakan SALAKINASE[®] terdapat zat

nattokinase yang memiliki efek khusus untuk melancarkan aliran darah dengan cara memecah fibrin. Dengan pecahnya molekul fibrin, maka darah yang kental dengan viskositas yang tinggi pada kondisi diabetes yang diakibatkan oleh tingginya kadar glukosa darah dapat menjadi turun viskositasnya, sehingga mampu menurunkan kadar glukosa darah (Pais, 2006).

Pada kelompok IV yaitu kelompok perlakuan pemberian SALAKINASE® dan Metformin HCl, ternyata dapat mempengaruhi kadar glukosa darah tikus yang dibuat hiperglikemik mempunyai persentase penurunan kadar glukosa darah 52,03%. Hal ini berarti Salakinase® dapat menurunkan daya kerja Metformin HCl sebesar 11,67%.

Hal ini dimungkinkan terjadi interaksi obat tetapi belum dapat dipastikan interaksi apa yang terjadi. Interaksi yang merugikan ini dimungkinkan terjadi karena adanya interaksi farmasetis yaitu pada saat pencampuran obat biasanya berakibat inaktivasi obat, interaksi farmakokinetik yaitu bila salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat kedua dengan mengukur kadar obat di dalam darah. Pada penelitian ini yang diamati adalah efek penurunan kadar glukosa darah jika pemberian dikombinasi.

Jadi interaksi yang mungkin terjadi berdasarkan literatur adalah interaksi farmakodinamik, dimana peningkatan atau penurunan efek suatu obat karena pengaruh obat/senyawa lain (Harkness, R, 1989)

KESIMPULAN

Pemberian SALAKINASE® dengan interval waktu 2 jam dapat menurunkan daya kerja metformin sebesar 11,67%.

DAFTAR PUSTAKA

- Harkness, R., 1989, *Interaksi Obat*, diterjemahkan oleh Goeswin Agoes dan Mathilda B, Widiyanto, Penerbit ITB, Bandung
- National Cardiovascular Centre of Japan, HuBit genomix, NTT DATA, Municipality of Arita. Examining the effect of natto (fermented soybean) consumption on lifestyle-related disease establishing natto's effectiveness in lifestyle-related disease prevention, Japan: NTT DATA on file; 2006
- Pais E, Alexy. T, Holsworth RE Jr, Meiselman HJ, 2006, Effect of nattokinase, a pro-fibrinolytic enzyme, on red blood cell aggregation and whole blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 35(1=2) : 139-42
- Tjokroprawiro, A., 2000, *Diabetes Klasifikasi, Diagnosis dan Terapi*, 1, 48-57, Edisi III, Penerbit PT. Gramedia, Pustaka Utama, Jakarta.

PENGEMBANGAN DAN VALIDASI METODE ANALISIS RIFAMPICIN ISONIAZID-PIRAZINAMID DALAM *FIXED DOSE COMBINATION* DENGAN METODE KROMATOGRAFI LAPIS TIPIS-DENSITOMETRI

M. Hatta Prabowo^{1*}, Ari Wibowo², Laily Fauziyah³

^{1,2,3} Program Studi Farmasi Universitas Islam Indonesia

*e-mail: htprabowo@gmail.com

ABSTRAK

Rifampicin, isoniazid (INH) dan pirazinamid merupakan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang tersedia dalam bentuk *Fixed Dose Combination* (FDC). Sediaan FDC ini lebih praktis dalam penggunaannya sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien Tuberkulosis (TB) dalam mengkonsumsi obat. Namun pada beberapa penelitian masih ditemukan FDC yang subdosis yang dapat mengakibatkan pengobatan TB menjadi kurang optimal dan meningkatnya risiko resistensi OAT. Tujuan penelitian ini adalah mengembangkan metode analisis baru yaitu Kromatografi Lapis Tipis (KLT)-Densitometri yang memiliki validitas baik sehingga dapat menjadi alternatif metode analisis yang lebih mudah, cepat, murah dan praktis. Validasi metode yang dilakukan meliputi pengukuran linieritas, presisi, akurasi, batas deteksi dan batas kuantitasi. Parameter hasil validasi metode dibandingkan dengan persyaratan yang ada di *Association of Official Analytical Chemist* (AOAC) dan *United States Pharmacopeia* (USP) untuk penetapan kadar FDC. Sampel FDC yang mengandung rifampicin, INH dan pirazinamid dapat dipisahkan dengan fase gerak berupa n-heksan: 2-propanol: aseton: amonia: asam format dengan perbandingan 3:3,6:3:0,3:0,1 (v/v/v/v) dan nilai Rf yang diperoleh untuk rifampicin adalah 0,85, INH 0,6 dan pirazinamid 0,7. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metode KLT-Densitometri dapat dikembangkan dan semua parameter validasinya memenuhi persyaratan AOAC. Hasil koefisien korelasi (r) rifampicin 0,999, INH 0,999 dan pirazinamida 0,999, perolehan kembali rifampicin 101,00 %, INH 94,36 % dan pirazinamid 95,69 %; nilai % RSD presisi rifampicin 0,55 %, INH 0,96 %, dan pirazinamid 0,98 %; nilai batas deteksi rifampicin 10,91 ppm, INH 10,38 ppm dan

pirazinamid 42,14 ppm; nilai batas kuantitasi rifampicin 33,07 ppm, INH 31,45 ppm dan pirazinamid 127,7 ppm. Kadar terukur (mg) rifampicin, INH, dan pirazinamid per tablet adalah 157,37 mg, 75,26 mg dan 400,79 mg yang berarti sesuai dengan standar yang ditetapkan oleh USP.

Kata kunci: KLT-Densitometri, rifampicin-INH-pirazinamid, validasi

ABSTRACT

Rifampicin, isoniazid (INH) and pyrazinamide are anti tuberculosis drugs (ATD) available in fixed dose combination (FDC) form. The FDC is more practical in usage so can improve tuberculosis patient obedience in consuming the drug. However, in some researches, there are still found subdose of FDC. Subdose of FDC that effected in less optimal TB medication and increase risk of ATD resistance. The high TB case in developing countries such as Indonesia require test of FDC drug dose evaluation. Objective of this research was to develop new analytical method, Thin Layer Chromatography (TLC)-densitometry having good validity so it may be easier, faster, cheaper and more practical analytical method alternative. Validation parameters consist of linearity, precision, accuracy, Limit Of Detection (LOD), and Limit Of Quantitation (LOQ). Parameter of method validation results was compared with requirement in Association of Official Analytical Chemist (AOAC) and United States pharmacopeia (USP) for determine active ingredient in sample. FDC sample containing rifampicin, INH and pyrazinamide can be separated with n-hexane: 2-propanol: acetone: ammonia: formic acid with proportion of 3:3.6:3:0.3:0.1 (v/v/v/v) as mobile phase and Rf value for rifampicin, INH, and pyrazinamide were 0.85, 0.6, and

0.7, respectively. The results indicated that TLC-densitometry can be developed and all validation parameters complied with AOAC requirements. The correlation coefficient (r) of rifampicin 0.999, INH 0.999 and pyrazinamide 0.999; recovery of rifampicin, INH and pyrazinamide were 101.00 %, 94.36 % and 95.69 %, respectively. In addition, precision, % RSD for rifampicin, INH and pyrazinamide were 0.55 %, 0.96 %, and 0.98 % respectively; LOD for rifampicin, INH and pyrazinamide were 10.91 ppm, 10.38 ppm and 42.14 ppm, respectively; LOQ for rifampicin, INH and pyrazinamide were 33.07 ppm, 31.45 ppm and 127.7 ppm, respectively. Concentration of rifampicin, INH and pyrazinamide in a tablet were 157.37 mg, 75.26 mg and 400.79 mg that comply with USP standard.

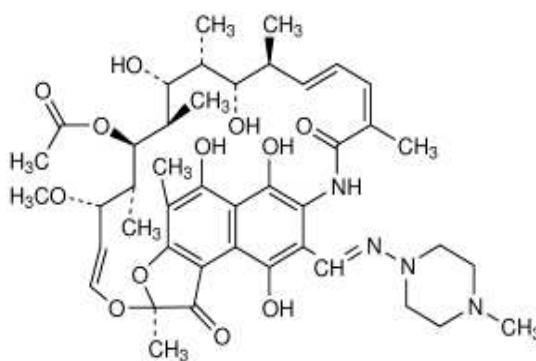
Keywords: rifampicin-isoniazid-pyrazinamide, TLC-densitometry, validation

PENDAHULUAN

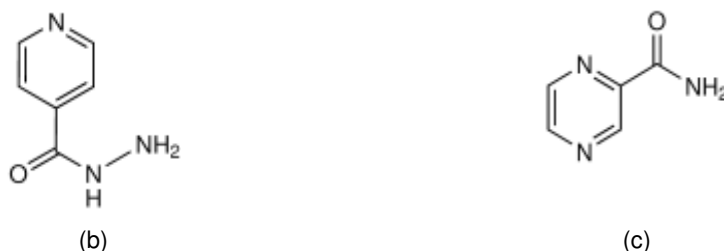
Hasil survei *World Health Organization* (WHO) mengenai angka kejadian TB di 22 negara, diketahui India, Cina dan Indonesia berkontribusi lebih dari 50 % dari seluruh kasus TB. Indonesia menempati urutan ke-3 setelah India dan Cina (Anonim, 2008). Tingginya kasus TB di Indonesia membuat Departemen Kesehatan

RI mencanangkan program bebas TB 2050. Rifampicin, isoniazid (INH) dan pirazinamid merupakan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini pertama yang digunakan untuk pengatasan penyakit TB. Ketiga obat ini tersedia dalam bentuk kombinasi satu sediaan obat dengan dosis sesuai standar yang disebut sediaan *Fixed Dose Combination* (FDC). Bentuk sediaan ini didesain untuk mencegah terjadinya resistensi OAT pada pasien TB, khususnya pasien dengan tingkat kepatuhan minum obat rendah yang disebabkan akibat pasien harus mengkonsumsi bermacam-macam obat dalam waktu yang cukup lama sehingga banyak pasien TB yang tidak dapat menyelesaikan pengobatan hingga tahap akhir (Peloquin, 2007).

Namun yang menjadi masalah adalah banyak sediaan FDC yang beredar di masyarakat memiliki dosis dibawah standar. Fenomena ini tidak hanya terjadi di dalam negeri namun juga di luar negeri. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh *Food Drug Administration* (FDA) diketahui bahwa 31 % FDC OAT yang telah beredar di pasaran Amerika ternyata subdosis (Kenyon, *et al.*, 1999).



(a)



Gambar 1. (a) Struktur kimia rifampicin , (b) Struktur kimia INH, (c) Struktur kimia pirazinamid

Metode analisis sediaan FDC yang umum digunakan saat ini menggunakan metode yang mengacu ke *United State Pharmacopeia* (USP) 30 untuk menganalisis rifampicin, INH dan pirazinamid dalam sediaan FDC OAT adalah metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) (Khuhawar, et al., 1998 dan Anonim, 2006). Namun, HPLC memiliki beberapa keterbatasan antara lain preparasi sampel yang cukup sulit, membutuhkan waktu yang lama, peralatan yang rumit dan perawatan alat yang sulit sehingga biaya yang dibutuhkan dalam penggunaan alat ini cukup tinggi (Kenyon *et al*, 1999), identifikasi senyawa dan sulitnya didapatkan hasil resolusi yang baik jika sampel yang dianalisis sangat kompleks (Rohman, 2007).

Penelitian dengan metode KLT untuk menganalisis campuran rifampicin, INH dan pirazinamid dalam sediaan FDC OAT meliputi analisis kualitatif dan kuantitatif. Analisa campuran antibiotik rifampicin, INH dan pirazinamid dalam sediaan FDC OAT ini dinilai penting untuk memastikan kandungan obat tersebut sesuai atau tidak dengan ketentuan yang telah ditetapkan dalam *United States Pharmacopeia* (USP) sehingga dapat menghindari adanya FDC OAT yang subdosis. FDC OAT yang tidak subdosis dan sesuai dengan ketentuan yang telah ditetapkan terkait kandungan zat aktifnya

diharapkan dapat mengoptimalkan pengobatan TB dan menurunkan angka resistensi OAT pada pasien TB (Kelesidis, et al., 2007).

WHO merekomendasikan metode analisa yang memiliki keunggulan seperti HPLC terkait keakuratan dalam hal pemisahan senyawa dengan sensitivitas dan selektivitas yang tinggi, memiliki cara preparasi yang mudah, waktu pengerjaan yang singkat, perawatan alat yang mudah serta biaya yang lebih rendah yaitu metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT)-Densitometri (Anonim, 2002^b). Metode ini merupakan metode alternatif yang perlu untuk dikembangkan dalam rangka melakukan analisa campuran obat dalam FDC. Metode yang dikembangkan harus divalidasi terlebih dahulu untuk menjamin bahwa metode analisa tersebut akurat, spesifik, reproduibel dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisa. Metode KLT-Densitometri diharapkan menjadi solusi dari anjuran WHO akan perlunya metode yang baik, valid, mudah preparasinya, namun hasil yang didapatkan dapat dipertanggungjawabkan sehingga dapat digunakan di setiap negara baik yang maju ataupun berkembang.

METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam asetat glasial, n-heksan, 2-propanol, aseton, ammonia, asam format (kualitas analisis, E. Merck), toluen, metanol (kualitas kromatografi, E. Merck), rifampicin, isoniazid (INH), pirazinamid, sampel FDC yang mengandung 150 mg rifampicin 75 mg isoniazid dan 400 mg pirazinamid, plat silika gel 60 F₂₅₄ (E. Merck), kertas saring (*Whatman*, diameter 12,5 cm, ukuran pori 0,42 μ m). Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Mettler Toledo, kepekaan 0,0001 g), pipet tetes, pipet volume (Pyrex), propipet, labu ukur (Pyrex), gelas ukur (Pyrex),

Erlenmeyer (Pyrex), mortir dan stamper, corong gelas, *chamber* (ukuran 20 x 20 cm, Camag), Linomat 5 (tipe 130140, Camag), TLC scanner 3 (tipe 100914, Camag), *Ultrasonicator* (tipe B-2510, Branson).

Optimasi eluen untuk pemisahan

Optimasi eluen untuk proses pemisahan dilakukan dengan menguji cobakan beberapa eluen untuk pemisahan senyawa rifampicin, INH dan pirazinamid dalam sediaan FDC OAT. Eluen yang digunakan dalam optimasi eluen dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kombinasi eluen yang digunakan dalam optimasi eluen untuk pemisahan senyawa rifampicin, INH dan pirazinamid dalam sediaan FDC OAT

No	Kombinasi eluen	Perbandingan konsentrasi (% v/v)	Indeks polaritas
1	Metanol: aseton: amonia	4,2: 5,5: 0,3	4,95
2	Aseton: asam asetat glasial	9,9: 0,1	5,2
3	Metanol: toluen: amonia	5,3: 4,4: 0,3	3,76
4	n- heksan: 2-propanol	5:5	2
5	n- heksan: 2-propanol: aseton	4:4:2	2,62
6	n- heksan: 2-propanol: aseton	3:3:4	3,24
7	n-heksan: 2-propanol: aseton: amonia	3:3:3:1	2,73
8	n-heksan: 2-propanol: aseton: amonia: asam format	3: 3,8: 2,8: 0,3: 0,1	2,94
9	n-heksan: 2-propanol: aseton: amonia: asam format	3: 3,6: 3: 0,3: 0,1	2,96
10	n-heksan: 2-propanol: aseton: amonia: asam format	3: 4: 2,6: 0,3: 0,1	2,92

Preparasi larutan standar campuran

Larutan stok standar/baku campuran rifampicin dan INH dengan konsentrasi 2500 ppm serta pirazinamid 5000 ppm, dibuat dengan cara melarutkan standar *pro analisa* rifampicin dan INH masing-masing 125 mg dan 250 mg pirazinamid dalam 25 mL metanol, kemudian di-*ultrasonic* selama 5 menit, ditambahkan metanol hingga 50,0 mL lalu di-*ultrasonic* kembali selama 5 menit.

Penentuan panjang gelombang maksimal (λ max) dan linieritas kurva baku

Optimasi λ max dilakukan dengan cara *scanning* λ max dari spot kurva baku

campuran rifampicin, INH dan pirazinamid di permukaan plat silika dengan menggunakan detektor UV yang terdapat dalam densitometer. Larutan stok kurva baku campuran rifampicin dan INH dengan konsentrasi 2500 ppm serta pirazinamid 5000 ppm diencerkan dengan metanol untuk membuat seri kadar dengan konsentrasi 50, 100, 200, 300 dan 400 ppm untuk rifampicin dan INH serta 100, 200, 400, 600 dan 800 ppm pirazinamid. Untuk pembuatan kurva baku di buat dengan menotolkan sebanyak 5 μ L seri kadar kurva baku campuran pada plat silika gel 60 F₂₅₄, kemudian dielusi dengan eluen terbaik sampai tanda batas atas dan dikeringkan dengan cara diangin-

inginkan di suhu kamar. Spot yang telah terpisah dianalisa dengan densitometer, sehingga akan didapat data *Retardation factor* (Rf) dan *Area Under Curve* (AUC). Linieritas kurva baku ditentukan dengan cara mengolah data konsentrasi seri kadar (x) dan AUC (y) yang diperoleh dengan menggunakan persamaan regresi linier. Linieritas kurva baku baik jika nilai koefisien korelasinya ($r \geq 0,999$ dan koefisien variasi regresi (Vx_0) $\leq 5 \%$ bila nilai r belum mencapai 0,999 (Anonim, 2002^a).

Pengujian presisi

Pengujian presisi yang dilakukan adalah keterulangan (*repeatability*) sebagai variasi dalam sehari. Kadar yang digunakan dalam pengujian presisi adalah 200 ppm untuk rifampicin dan INH serta 400 ppm untuk pirazinamid. Ditotolkan pada plat silika gel 60 F₂₅₄ dengan volume 2 μ L sebanyak 6 spot ripitasi dengan menggunakan linomat, dielusi dengan eluen terbaik dan dikeringkan, spot dalam plat silika kemudian dianalisis dengan densitometer. Data yang akan diperoleh adalah nilai Rf dan AUC kemudian dihitung nilai rata-rata (\bar{x}), standar deviasi (SD) dan standar deviasi relatif (RSD). Berdasarkan AOAC, nilai presisi senyawa dengan konsentrasi 100-1000 ppm baik jika % RSD-nya $\leq 4 \%$ (Anonim, 2002^a).

Penentuan batas deteksi dan batas kuantitasi

Batas deteksi dan batas kuantitasi ditentukan dari regresi kurva baku yang diperoleh. Nilai LOD = $3,3 \times (SD/S)$ dan LOQ = $10 \times (SD/S)$, standar deviasi (SD) respon ditentukan berdasarkan standar deviasi residual (simpangan baku residual) dari garis regresi yang dinyatakan sebagai Sy/x dan S merupakan nilai kemiringan

(*slope* atau b) pada persamaan garis atau regresi linier $y = bx + a$ (Anonim, 2002^a).

Pengujian akurasi

Akurasi ditentukan dengan menggunakan metode standar adisi. Sampel yang dianalisis mengandung 150 ppm rifampicin, 75 ppm INH dan 400 ppm pirazinamid. Sampel ditambahkan dengan 3 seri kadar standar yang berbeda yaitu 50, 200 dan 400 ppm untuk rifampicin dan INH serta 100, 400 dan 800 ppm untuk pirazinamid. Kadar standar yang ditambahkan ke dalam sampel diharapkan dapat mewakili kadar terendah sampai kadar paling tinggi dari kurva baku yang digunakan. Ditotolkan pada plat silika gel 60 F₂₅₄, masing-masing kadar 3 kali penotolan dengan volume penotolan masing-masing 2 μ L dan dielusi dengan eluen terbaik. Spot pada plat silika kemudian dianalisis dengan densitometer dan akan diperoleh data berupa nilai AUC sampel yang telah ditambahkan standar kemudian dihitung % perolehan kembali dari masing-masing kadar standar yang ditambahkan dalam sampel dengan menentukan persen analit yang ditambahkan yang dapat terukur. Berdasarkan AOAC, nilai % perolehan kembali senyawa dengan konsentrasi 10-100 ppm baik jika nilainya 80-115 % dan konsentrasi 100-1000 ppm nilainya antara 85-110 % (Anonim, 2002^a).

Preparasi larutan sampel

Ditimbang 3 tablet sampel X yang mengandung 150 mg rifampicin 75 mg INH dan 400 mg pirazinamid, digerus hingga halus. Dibuat stok sampel dengan konsentrasi 750 ppm rifampicin, 375 ppm INH dan 2000 ppm pirazinamid, dengan cara

menimbang 0,04025 g sampel, dilarutkan dalam metanol 5 mL, di-*ultrasonic* selama 5 menit, disaring dengan kertas *Whatman* dan dimasukkan ke dalam labu takar 10,0 mL, ditambah dengan metanol hingga 10,0 mL dan di-*ultrasonic* kembali selama 5 menit.

Analisis kadar obat dalam sampel

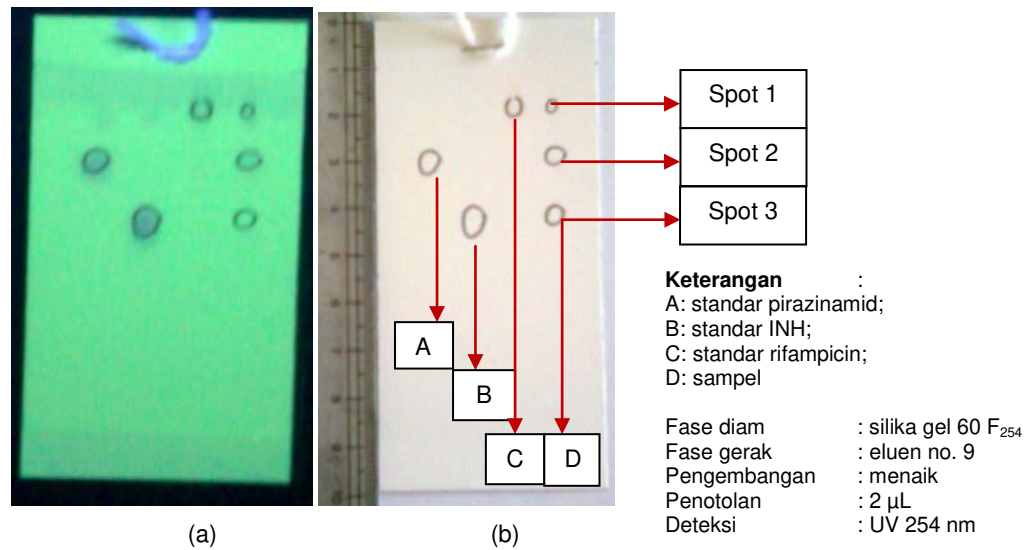
Sampel ditotolkan pada plat silika gel 60 F₂₅₄ sebanyak 3 totolan dengan volume 2 µL, kemudian dimasukkan dalam *chamber* untuk dielusi dengan eluen terbaik sampai batas yang ditentukan yaitu 1 cm dari atas plat. Setelah dikeringkan, spot dalam plat silika dianalisis dengan densitometer dan akan diperoleh data berupa nilai AUC dari sampel. Perhitungan kadar sampel dilakukan dengan memasukkan nilai AUC sampel ke persamaan regresi linier dari kurva baku, $y = bx + a$. Nilai y merupakan AUC sampel, x adalah konsentrasi/kadar, b merupakan *slope*/kemiringan dan a adalah intersep (Ali, et al., 2007).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengembangan dan validasi metode KLT-Densitometri untuk menganalisis senyawa rifampicin, isoniazid (INH) dan pirazinamid diawali dengan tahapan optimasi eluen atau fase gerak untuk menentukan eluen terbaik yang dapat memisahkan ketiga senyawa tersebut. Optimasi terkait kondisi awal dalam pengembangan metode dilakukan supaya diperoleh kondisi awal yang optimal. Hasil optimasi eluen menunjukkan eluen 9 yang terdiri dari campuran n-heksan: 2-propanol: aseton: amonia: asam format dengan perbandingan 3:3,6:3:0,3:0,1 (v/v/v/v) merupakan eluen terbaik yang dapat memisahkan ketiga senyawa yang dianalisis dengan sempurna dan nilai R_f yang dihasilkan relatif konstan saat dilakukan elusi ulang dengan eluen tersebut sesuai dengan Tabel 2.

Tabel 2. Keterangan hasil pemisahan senyawa rifampicin, INH dan pirazinamid dalam sediaan FDC OAT menggunakan eluen nomor 1- 10

Eluen	Pemisahan spot rifampicin-INH-pirazinamid	Rf		
		Rifampicin	INH	Pirazinamid
1	Tidak terpisah	-	-	-
2	Tidak terpisah	-	-	-
3	Tidak terpisah	-	-	-
4	Terpisah 2 analit	0,1	0,6	-
5	Terpisah 2 analit	0,3	0,7	-
6	Terpisah 2 analit	0,6	0,7	-
7	Terpisah 2 analit	0,75	0,85	-
8	Terpisah tidak sempurna	0,75	0,7	0,8
9	Terpisah sempurna	0,9	0,6	0,75
10	Terpisah sempurna	0,8	0,6	0,7



Gambar 2. Hasil kromatogram sampel FDC dibandingkan dengan standar tunggal rifampicin, INH dan pirazinamid yang dilihat di bawah sinar UV 254 nm (a) dan sinar tampak (b).

Berdasarkan keterangan hasil uji kualitatif sampel yang dianalisis pada Tabel 3, dapat dinyatakan bahwa spot 1 identik dengan standar rifampicin, spot 2 identik dengan standar pirazinamid dan spot 3 identik dengan standar INH, sehingga dapat

disimpulkan bahwa sampel yang dianalisis diduga mengandung rifampicin, INH dan pirazinamid dengan adanya persamaan nilai Rf dan warna spot yang dilihat dibawah sinar UV 254 nm dengan masing-masing standar dari senyawa tersebut.

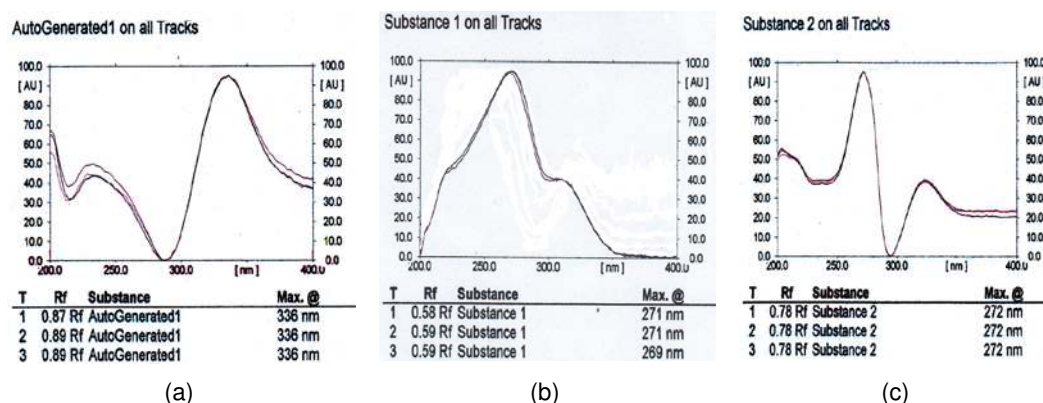
Tabel 3. Keterangan hasil uji kualitatif sampel FDC OAT dibandingkan dengan standar tunggal rifampicin, INH dan pirazinamid

No.	Parameter identifikasi	Spot yang teridentifikasi					
		Sampel			Standar		
		Spot 1	Spot 2	Spot 3	Rifampicin	INH	Pirazinamid
1.	Nilai Rf	0,85	0,7	0,6	0,85	0,6	0,7
2.	Warna bercak pada UV 254 nm	Kuning kemerahan	Ungu	Ungu	Kuning kemerahan	Ungu	Ungu

Keterangan :
 Rf : *Retardation factor*
 UV : Ultra violet

Tahap penelitian selanjutnya adalah validasi metode analisis meliputi pengukuran linieritas kurva baku, presisi, batas deteksi, batas kuantitasi dan akurasi yang hasilnya akan dibandingkan dengan persyaratan yang tertera dalam *Association of Official*

Analytical Chemist (AOAC). Kurva baku dengan linieritas yang baik dapat digunakan untuk menetapkan kadar sampel yang kadarnya diperkirakan masuk dalam *range* kurva baku yang digunakan.



Gambar 3. Hasil optimasi panjang gelombang senyawa (a) rifampicin , (b) INH , (c) Pirazinamid pada densitometer

Optimasi panjang gelombang maksimal (λ_{max})

Optimasi panjang gelombang maksimal (λ_{max}) dari masing-masing senyawa bertujuan untuk mendapatkan senyawa yang spesifik dengan absorbansi yang maksimal sehingga pengukuran kadar yang diperoleh juga maksimal. Spesifisitas suatu metode analisis merupakan kemampuan suatu metode analisis untuk mengukur analit yang dituju secara tepat dan spesifik dengan adanya komponen-komponen matriks sampel seperti adanya pengganggu. Tujuan penentuan spesifisitas dalam penelitian ini dapat sebagai uji identifikasi. Sebagai uji identifikasi karena dapat membedakan antar senyawa yang mempunyai struktur molekul hampir sama terutama INH dan pirazinamid.

Hasil optimasi λ_{max} yang dapat dilihat pada Gambar 3 menunjukkan bahwa rifampicin, INH dan pirazinamid memiliki λ_{max} yang berbeda. Rifampicin dapat berpondasi dengan optimal pada panjang gelombang 336 nm, untuk INH pada panjang

gelombang 269 sampai 271 nm, sedangkan pirazinamid dapat berpondasi dengan optimal pada panjang gelombang 272 nm.

Linieritas kurva baku

Linieritas suatu metode analisis dinilai dengan cara menentukan grafik respon terhadap kadar, koefisien korelasi (r) dari persamaan garis regresi, dan standar deviasi residual (Sy/x) dari garis regresi (Ermer, et al., 2005). Standar deviasi residual ini akan digunakan untuk menghitung koefisien variasi regresi (Vx_0). Nilai Vx_0 yang direkomendasikan adalah $\leq 5\%$, jika koefisien korelasi yang diperoleh dari persamaan regresi linier belum mencapai 0,999 supaya suatu metode analisis tetap dapat dikatakan memiliki linieritas yang baik. ICH merekomendasikan minimal menggunakan 5 konsentrasi kadar dalam kurva baku untuk pengujian linieritas kurva baku suatu metode analisis (Kenkel, 2000). Hasil pengukuran kurva baku rifampicin, INH dan pirazinamid menggunakan larutan stok baku campuran dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Persamaan regresi linier kurva baku Rifampicin, INH dan Pirazinamid

No	Nama senyawa	Seri kadar (ppm)	Nilai r	Persamaan regresi linier
1.	Rifampicin	50, 100, 200, 300, 400	0,999	$y = 0,994x + 9,672$
2.	INH	50, 100, 200, 300, 400	0,999	$y = 0,996x + 1,942$
3.	Pirazinamid	100, 200, 400, 600, 800	0,999	$y = 1,005x + 140,7$

Berdasarkan hasil pada Tabel 4, dapat disimpulkan bahwa linieritas kurva baku rifampicin, INH dan pirazinamid memenuhi persyaratan yang baik sehingga dijamin validitasnya. Pengukuran kadar sampel yang mengandung rifampicin, INH dan pirazinamid dengan menggunakan persamaan regresi dari kurva baku di atas dapat dijamin validitasnya ketika kadar sampel masuk dalam *range* kurva baku, apabila kadarnya melebihi atau di bawah *range* kurva baku maka hasil pengukuran dengan menggunakan persamaan regresi di atas tidak dijamin validitasnya.

Batas deteksi (*Limit of Detection, LOD*) dan batas kuantitasi (*Limit of Quantitation, LOQ*)

Batas deteksi didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu dapat diukur. Batas kuantitasi merupakan konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode yang digunakan. Batas deteksi dan batas kuantitasi merupakan parameter sensitivitas suatu metode analisis, semakin kecil nilai batas deteksi dan kuantitasi menandakan semakin sensitif suatu metode dalam menganalisis dan mengukur kadar suatu analit.

Tabel 5. Nilai batas deteksi dan kuantitasi rifampicin, INH dan pirazinamid

No.	Nama senyawa	Nilai batas deteksi (ppm)	Nilai batas kuantitasi (ppm)
1.	Rifampicin	10,91	33,07
2.	INH	10,38	31,45
3.	Pirazinamid	42,14	127,7

Presisi (*keseksamaan*)

Presisi merupakan ukuran kedekatan antara serangkaian hasil analisis yang diperoleh dari beberapa kali pengukuran pada sampel homogen yang sama. Presisi biasanya diekspresikan sebagai simpangan baku relatif dari sejumlah sampel yang berbeda signifikan secara statistik. Keterulangan merupakan ketepatan pada kondisi percobaan yang sama (berulang) baik analisisnya, peralatannya, tempatnya, maupun waktunya, sedangkan presisi antara merupakan ketepatan pada kondisi percobaan yang salah satunya berbeda baik analisisnya, peralatannya, tempatnya maupun waktunya.

Dokumentasi presisi seharusnya mencakup simpangan baku, simpangan baku relatif (RSD) atau koefisien variasi (CV). Merujuk pada *Association of Official Analytical Chemist (AOAC) Guidelines* yang merupakan acuan dalam validasi metode analisis, nilai RSD presisi keterulangan yang diterima untuk senyawa dengan kadar 100 sampai 1000 ppm adalah tidak lebih dari 4 % (Anonim, 2002^a).

Hasil pengukuran presisi untuk semua komponen telah memenuhi persyaratan dari AOAC sehingga dapat dikatakan metode yang dikembangkan telah memenuhi kriteria yang ditentukan dan hasil pengukuran presisi disajikan dalam Tabel 6.

Tabel 6. Hasil pengukuran presisi keterulangan (*repeatability* atau *intraday precision*) rifampicin dan INH dengan konsentrasi 200 ppm serta pirazinamid 400 ppm dalam larutan baku campuran

No.*	Rifampicin		INH		Pirazinamid	
	Rf	AUC	Rf	AUC	Rf	AUC
1.	0,91	4189,20	0,61	7166,60	0,80	13195,60
2.	0,95	4412,20	0,61	7105,00	0,80	13084,10
3.	0,95	4454,30	0,61	7110,80	0,80	13087,00
4.	0,94	4437,90	0,60	7016,70	0,80	13082,80
5.	0,93	4420,20	0,60	7076,10	0,79	13055,00
6.	0,92	4475,00	0,60	7138,30	0,79	13113,70
\bar{x}	0,93	4398,13	0,61	7120,25	0,80	13103,03
SD	0,02	104,86	0,01	52,01	0,01	49,02
RSD (%)	1,72	2,38	0,83	0,73	0,63	0,37

Akurasi

Akurasi merupakan kedekatan antara nilai terukur dengan nilai yang diterima sebagai nilai sebenarnya. Akurasi dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan. Pengukuran akurasi dalam penelitian ini menggunakan metode standar adisi, karena sampel yang dianalisis merupakan obat paten yang tidak diketahui matriks didalamnya sehingga tidak memungkinkan untuk membuat sampel plasebonya. Metode adisi merupakan teknik analisis kuantitatif dengan menambahkan sejumlah analit

dengan jumlah yang telah diketahui ke dalam sampel. Persen perolehan kembali ditentukan dengan menentukan berapa persen analit yang ditambahkan tadi dapat ditemukan. Suatu pendekatan praktik dalam metode standar adisi adalah dengan membagi sampel ke dalam beberapa bagian yang sama lalu menambahkan ke dalamnya standar dengan level konsentrasi yang meningkat. Merujuk persyaratan nilai akurasi yang tertera dalam AOAC, nilai akurasi yang diterima untuk konsentrasi 10 sampai 100 ppm adalah 80-115 % dan untuk konsentrasi 100 sampai 1000 ppm adalah 85-110 %.

Tabel 7. Nilai akurasi (% perolehan kembali) Rifampicin, INH, Pirazinamid yang diukur pada 3 konsentrasi yang berbeda

No.	Senyawa	Level	Recovery (%)
1.	Rifampicin	80%	97,44
		100%	101,00
		120%	106,71
2.	INH	80%	105,45
		100%	94,36
		120%	100,18
3.	Pirazinamid	80%	95,48
		100%	85,94
		120%	95,91

Berdasarkan hasil akurasi dari rifampicin, INH dan pirazinamid yang tertera pada Tabel 7 diketahui persen perolehan kembali dari ketiga senyawa tersebut memenuhi persyaratan yang tertera dalam AOAC, sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa metode KLT-Densitometri yang

digunakan untuk menganalisis senyawa tersebut memiliki tingkat ketelitian yang baik karena dapat menghasilkan nilai pengukuran kadar analit yang sangat dekat dengan nilai sebenarnya. Ketelitian metode analisis yang baik akan memberikan hasil yang akurat saat metode tersebut digunakan untuk

mengukur kadar sampel yang dianalisis, sehingga hasilnya dapat dijamin kebenarannya. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa metode KLT-Densitometri ini memiliki validitas yang baik berdasarkan hasil pengukuran akurasi yang nilainya yang memenuhi persyaratan dalam AOAC.

Penetapan Kadar Sampel

Penetapan kadar sampel merupakan tahap akhir yang dilakukan dalam penelitian setelah metode baru yang dikembangkan memiliki validitas yang baik sehingga hasil pengukurannya dapat dipertanggungjawabkan kebenarannya.

Tabel 8. Hasil pengukuran kadar rifampicin, INH dan pirazinamid dalam sampel FDC OAT dengan metode KLT-Densitometri

No.	Nama sampel	Nilai AUC		
		Rifampicin	INH	Pirazinamid
1.	Replikasi 1	1987,30	1838,40	11797,40
2.	Replikasi 2	1996,10	1854,70	11696,50
3.	Replikasi 3	2242,80	1843,20	11558,10
	Rata-rata	2075,40	1845,43	11684,00
	Kadar terukur (ppm)	157,37	75,26	400,79
	Kadar terukur (mg)	157,37	75,26	400,79

USP mensyaratkan kadar sampel dalam sediaan yang mengandung rifampicin, INH dan pirazinamid adalah antara 90 sampai 110 % (Kenyon, et al., 1999). Hasil pengukuran kadar sampel yang dapat dilihat pada Tabel 8 menunjukkan bahwa sampel yang dianalisis memiliki kadar yang sesuai dengan nilai sebenarnya yang tertera dalam kemasan produk dan persyaratan yang ditetapkan dalam USP, sehingga dapat disimpulkan sampel FDC yang mengandung 150 mg rifampicin, 75 mg INH dan 400 mg pirazinamid tidak subdosis ataupun melebihi dari dosis yang ditetapkan.

Bila sediaan FDC OAT subdosis akan menyebabkan pengobatan TB menjadi tidak optimal karena dosis yang dibutuhkan untuk dapat mengobati penyakit ini tidak cukup sehingga tidak dapat membunuh bakteri penyebab penyakit TB dan apabila dosis sediaan FDC OAT ini melebihi dari dosis yang ditentukan dapat menyebabkan risiko toksisitas dari OAT tersebut. Subdosis ataupun melebihi dari dosis pada sediaan FDC OAT ini keduanya dapat meningkatkan

risiko resistensi antibiotik yang mengakibatkan pengobatan TB menjadi kurang optimal.

Hasil pengukuran kadar sampel yang mengandung rifampicin, INH dan pirazinamid pada sediaan FDC OAT menunjukkan hasil bahwa masing-masing kadar senyawa tersebut memenuhi persyaratan kadar dalam USP dan sesuai dengan kadar yang tertera pada kemasan produk, sehingga diharapkan dengan sesuainya dosis sediaan FDC OAT ini dapat memberikan hasil pengobatan penyakit TB yang optimal dan menurunnya angka resistensi OAT pada pasien TB.

KESIMPULAN

Pengembangan metode analisis dengan KLT-Densitometri telah dilakukan untuk menganalisis senyawa rifampicin-isoniazid (INH)-pirazinamid dalam sediaan *Fix Dose Combination* (FDC) Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Metode hasil pengembangan dapat memisahkan senyawa yang dianalisis dengan sempurna dan

memiliki validitas yang baik karena semua hasil penilaian parameter validasi memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh *Association of Official Analytical Chemist* (AOAC). Kadar sampel FDC OAT yang mengandung rifampicin, INH dan pirazinamid yang terukur sesuai dengan kadar yang tertera dalam kemasan sampel dan persyaratan yang ditetapkan oleh *United State Pharmacopoeia* (USP).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2002^a, *AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals*, available at <http://www.AOAC.org> (diakses 12 Desember 2009).
- Anonim, 2002^b, *Informal consultation on 4-drug Fixed-Dose Combinations (4FDCs) compliant with the WHO Model List of Essential Drugs*, World Health Organization, Geneva Switzerland.
- Anonim, 2006, *United State Pharmacopoeia 30-National Formulary 25*, USA, available at <http://www.usp.org> (Diakses 10 April 2007).
- Anonim, 2008, *Lembar Fakta Tuberkulosis*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Ali, J, N. Ali., Y. Sultana., S.Baboota., and S. Faiyas., 2007, Development and Validation of A Stability-Indicating HPTLC Method for Analysis of Antitubercular Drugs, *Acta Chromatographica*, **18**: 168-179.
- Kelesidis, K., Kelesidis, L., Rafailidis, P., Falagas, M., 2007, Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence, *J. Antimicrob. Chem*, **60**: 214–236.
- Kenkel, J., 2000, *A Primer on Quality in the Analytical Laboratory*, Lewis Publishers, Boca Raton Florida, 9.
- Kenyon, A.S., 1999, *Rapid screening of TB Pharmaceutical by Thin-Layer Chromatography*, Food and Drug Administration, Division of Testing and Applied Analytical Development, St. Louis.
- Kenyon, T.A., Kenyon, A.S., Kgarebe, B.V., Mothibedi, D., Binkin, N.J., Layloff, T.P., 1999, Detection of Substandard Fixed-Dose Combination Tuberculosis Drugs Using Thin Layer Chromatography, *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*, **11**: S347-S350.
- Khuawar, M.Y., and Rind, F., 1998, High Performance Liquid Chromatographic Determination of Isoniazid, Pyrazinamide and Rifampicin in Pharmaceutical Preparation, *P. J. Pharm. Sci.*, **11**: 49-54.
- Ermer, J., and Miller, J., 2005, *Method Validation in Pharmaceutical Analysis A Guide to Best Practice*, Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 3, 248-249.
- Peloquin, C.A., 2007, *Tuberculosis*; in Dipro, et al (Eds): *Pharmacotherapy A pathophysiological approach*, McGraw-Hill, New York, 2020-2024.
- Rohman, A., 2007, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Belajar, Yogyakarta, 353-366, 460-469.

KAITAN PENGGUNAAN OBAT ANALGETIK DAN ANTI INFLAMASI NON STEROID DENGAN KEJADIAN GAGAL GINJAL KRONIK PADA PASIEN HEMODIALISIS DI RSU PKU MUHAMMADYAH YOGYAKARTA

Woro Supadmi^{*1}, Lukman Hakim²

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

*e-mail: wsupadmi@yahoo.com

ABSTRAK

Gagal ginjal kronik merupakan masalah kesehatan, sosial dan ekonomi dengan peningkatan insidensi, prevalensi dan morbiditas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada kaitan dan nilai *odds ratio* antara penggunaan analgetik dan OAINS dengan kejadian GJK di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Penelitian ini menggunakan rancangan *case control*, kelompok kasus adalah pasien gagal ginjal kronik yang melakukan hemodialisa dan kelompok kontrol adalah pasien yang melakukan rawat inap tidak terdiagnosa GJK. Data sekunder diperoleh dari rekam medik pasien, data primer diperoleh melalui wawancara mendalam dengan panduan lembar pertanyaan. Data dianalisis dengan tabel 2x2 *chi-square*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan analgetik tidak berkaitan dengan kejadian GJK (OR 0,1; $p>0,05$; CI 0,018-0,366). Penggunaan OAINS berkaitan dengan kejadian GJK (OR 4,4; $p<0,05$; CI 0,906-21,97). Penggunaan analgetik dan OAINS berkaitan dengan kejadian GJK (OR 5,1; $p<0,05$; CI 1,057-24,78). Lama penggunaan analgetik tidak berkaitan dengan kejadian GJK (OR 1,4; $p>0,05$; CI 0,307-5,94), jumlah tablet penggunaan analgetik berkaitan dengan kejadian GJK (OR 23; $p<0,05$; CI 3,981-131). Lama penggunaan OAINS tidak berkaitan dengan kejadian GJK (OR 0,4; $p>0,05$; CI 0,018-7,29), jumlah tablet penggunaan OAINS berkaitan dengan kejadian GJK (OR 12; $p<0,05$; CI 0,936-153). Lama penggunaan analgetik dan OAINS tidak berkaitan dengan kejadian GJK (OR 0,6; $p>0,05$; CI 0,036-6,9), jumlah tablet penggunaan analgetik dan OAINS tidak berkaitan dengan kejadian GJK (OR 1,1; $p>0,05$; CI 0,138-7,934).

Kata kunci : analgetik, faktor risiko, GJK (Gagal Ginjal Kronik), OAINS

ABSTRACT

Chronic renal failure is a matter of health, social and economic with increasing incidence, prevalence and morbidity. This study was aimed to observe association between the use of analgesics and NSAIDs and calculate *odds ratio* of chronic renal failure incidence at PKU Muhammadiyah Hospital in Yogyakarta. The study used analytical observation with case control design, group of case consisted as chronic renal failure patients who do hemodialysis and group of control who are not diagnosed with chronic renal failure. Secondary data were obtained from patient's medical records, the primary data were obtained through indepth interview by guided questionnaire. Data analysis was using the 2x2 table and analyzed with chi square test to find out the correlation and the *odds ratio* between the use of analgesics and NSAIDs of chronic renal failure incidence. The use of analgesics not association of chronic renal failure incidence (OR 0.1; $p>0.05$; CI 0.018 to 0.366). The use of NSAIDs association of chronic renal failure incidence (OR 4.4; $p<0.05$; CI 0.906 to 21.97). The use of analgesics and NSAID association of chronic renal failure incidence (OR 5.1; $p<0.05$; CI 1.057 to 24.78). Duration of the use of analgesics not association of renal failure incidence (OR 1.4; $p>0.05$; CI 0.307 to 5.94), the used total tablets analgesics correlation of chronic renal failure incidence (OR 23; $p<0.05$; CI 3.981 to 131). Duration of the use of NSAIDs was not association of chronic renal failure incidence (OR 0.4; $p>0.05$; CI 0.018 to 7.29), number of totals tablets NSAIDs association of chronic renal failure incidence (OR 12; $p<0.05$; CI 0.936 to 153). Duration of the use of analgesics and NSAIDs were not association of chronic renal failure incidence (OR 0.6; $p>0.05$; CI 0.036 to 6.9), number of totals tablets to the use of analgesics and

NSAIDs were not associated with chronic renal failure incidence (OR 1.1; $p > 0.05$; CI 0.138 to 7.934).

Keywords: analgesics, chronic renal failure, NSAIDs, risk factors

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronik merupakan masalah kesehatan, sosial dan ekonomi dengan peningkatan insidensi, prevalensi dan morbiditas. Gagal ginjal kronik memerlukan biaya perawatan yang mahal dengan hasil perawatan yang buruk (NKF, 2004). Angka kematian akibat gagal ginjal kronik atau *end stage renal disease* terus meningkat di banyak negara termasuk negara berkembang seperti di Indonesia (Strong *et al*, 2005).

Insidensi tahunan gagal ginjal kronik dilaporkan bervariasi di Amerika pada tahun 2000 sebesar 1.311 per satu juta penduduk dengan jumlah penderita sebesar 20 juta dan diperkirakan pada tahun 2025 akan mencapai dua kalinya. Angka kejadian gagal ginjal kronik di Jepang, Australia dan Inggris mencapai 77-283 orang per 1.000.000 penduduk. Angka kejadian penderita gagal ginjal kronik di Indonesia, sampai sekarang belum ada data yang akurat dan lengkap, namun diperkirakan penderita gagal ginjal kronik kurang lebih 50 orang per satu juta penduduk (Suhardjono *et al*, 2001).

Insidensi gagal ginjal kronik di Yogyakarta diperkirakan sebesar 1000 orang tiap 1 juta penduduk atau seorang penderita tiap 1.000 penduduk. Rumah sakit yang melayani hemodialisa adalah RSUP Dr. Sardjito, RS PKU Muhammadiyah, RS Panti Rapih dan RS Bethesda. Gambaran pelaksanaan pelayanan hemodialisa bulanan di beberapa Rumah Sakit mulai bulan

Januari sampai bulan Agustus 2006 sebagai berikut; RS Bethesda melayani 91 pasien dengan 636 kali cuci darah, RSU PKU Muhammadiyah sebesar 244 pasien dengan 1.927 kali cuci darah dan RS Panti Rapih sebesar 364 pasien, 2.412 kali cuci darah (Kompas, 5/8/2006).

Banyak faktor risiko yang mempengaruhi kejadian gagal ginjal kronik, dari hasil penelitian faktor-faktor yang diduga berhubungan dengan kejadian gagal ginjal kronik adalah usia, ras, jenis kelamin dan riwayat penyakit keluarga, pemakaian obat analgetik, OAINS dan diabetes (McClellan dan Flanders, 2003). Beberapa bukti epidemiologis menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan analgetika dan antiinflamasi non steroid secara berlebihan dengan kejadian kerusakan ginjal atau nefropati (De Broe *et al*, 1996; Ford *et al*, 2003).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kasus - kontrol menggunakan rancangan *hospital based case control study* dengan menelusuri ke belakang apakah ada kaitan antara riwayat penggunaan analgetik dan OAINS dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien yang melakukan hemodialisis di rumah sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Analgetik adalah parasetamol dan antalgin, obat golongan NSAID adalah asam mefenamat, natrium diklofenak, kalium diklofenak, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, ibuprofen, ketoprofen. Pasien kasus adalah pasien gagal ginjal kronik dengan hemodialisis secara rutin. Pasien kontrol adalah pasien dengan ginjal normal melakukan rawat inap dengan kondisi

trauma, sadar dan infeksi ringan. Kriteria inklusi pasien adalah usia 15–75 tahun.

Data dianalisis dengan menggunakan tabel 2 x 2 dan *chi-square* untuk mengetahui *odds ratio* yang menilai kaitan antara riwayat penggunaan analgetik, penggunaan obat anti inflamasi non steroid serta penggunaan kombinasi analgetik dan obat anti inflamasi non steroid, riwayat penyakit faktor risiko gagal ginjal kronik dengan kejadian gagal ginjal kronik di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan *hospital based case control study*. Penelitian dilakukan pada bulan Januari–Desember 2009. Subyek penelitian sebagai sampel kasus adalah

pasien gagal ginjal kronik dengan hemodialisis sebanyak 60 orang dan sebagai sampel kontrol adalah pasien rawat inap dengan ginjal normal berdasarkan data serum kreatinin sebanyak 60 orang. Pasien diwawancarai untuk memperoleh informasi riwayat penggunaan analgetik dan obat anti inflamasi non steroid. Beberapa bukti epidemiologis menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan analgetika dan anti inflamasi non steroid secara berlebihan dengan kejadian kerusakan ginjal atau nefropati.

Berdasarkan Price dan Wilson, 2002 menyatakan bahwa jenis kelamin dan usia berpengaruh terhadap kejadian penyakit glomerulonefritis yang merupakan salah satu faktor risiko gagal ginjal kronik. Distribusi responden dan kaitan jenis kelamin dan usia dengan kejadian gagal ginjal kronik pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin dan usia

Karakteristik pasien	Kasus	Kontrol	Jumlah	<i>p value</i> CI 95 %	OR
Jenis kelamin					
1. Laki-laki	37	27	64	0,067	1,966
2. Perempuan	23	33	56	0,950 - 4,071	
Usia					
1. 15 – 45 tahun	18	31	49	0,016	2,494
2. 46 – 75 tahun	42	29	71	1,179 - 5,276	

Usia pasien 46–75 tahun mempunyai risiko mengalami gagal ginjal kronik 2,5 kali lebih besar dari usia pasien 15–45 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa semakin bertambah usia, semakin berkurang fungsi ginjal karena disebabkan terjadinya penurunan kecepatan ekskresi glomerulus dan penurunan fungsi tubulus pada ginjal. Jenis kelamin laki-laki mempunyai risiko mengalami gagal ginjal kronik 2 kali dari jenis kelamin perempuan, hal ini

kemungkinan karena laki-laki kurang hati-hati dalam penggunaan obat dan secara sosial kurang memperhatikan kesehatan.

Beberapa bukti epidemiologi menunjukkan bahwa ada hubungan antara penggunaan analgetik dan anti inflamasi non steroid secara berlebihan dengan terjadinya kerusakan ginjal atau nefropati. Nefropati analgetik merupakan kerusakan nefron akibat penggunaan analgetik (Fored *et al*, 2003). Hasil penelitian kaitan riwayat

penggunaan analgetik dengan kejadian gagal ginjal kronik pada Tabel 2.

Tabel 2. Kaitan antara penggunaan analgetik dengan kejadian gagal ginjal kronik

Faktor risiko		Kasus	Kontrol	Total	<i>p value</i> CI 95%	OR
Analgetik	ya	2	18	20	0,080	0,08
	tidak	58	42	100	0,018-0,366	

Penggunaan analgetik mempunyai risiko 0,08 lebih kecil mengalami gagal ginjal kronik. Hal ini kemungkinan penggunaannya tidak secara berlebihan, oleh karena itu perlu ditinjau lama dan jumlah tablet penggunaan analgetik pada pasien sehingga diketahui jumlah paparan yang menyebabkan terjadinya gagal ginjal kronik.

Lama penggunaan analgetik menggambarkan lama paparan analgetik

pada ginjal yang mengakibatkan kerusakan ginjal. Lama penggunaan obat analgetik tidak selalu berkorelasi dengan jumlah obat. Lama penggunaan perlu dianalisis untuk mengetahui kaitan lama penggunaan analgetik mulai dari awal sampai pasien melakukan hemodialisa pada kelompok kasus dan sampai periode penelitian pada kelompok kontrol. Hasil penelitian kaitan lama penggunaan analgetik pada Tabel 3.

Tabel 3. Kaitan antara lama penggunaan analgetik dan kejadian gagal ginjal kronik

Faktor risiko		Kasus	Kontrol	Total	<i>p value</i> CI 95 %	OR
Lama penggunaan analgetik	1- 10 tahun	13	22	35	0,688	1,354
	>10 tahun	4	5	9	0,307 - 5,94	
Total		17	27	44		

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa variabel lama penggunaan analgetik tidak berkaitan dengan kejadian gagal ginjal kronik (OR 1,35;p>0,05). Hal ini disebabkan karena lama penggunaan 1-10 tahun dengan frekuensi penggunaan analgetik secara terus menerus minimal 6 tablet setiap bulan, sedangkan lama penggunaan lebih dari >10 tahun tetapi frekuensi penggunaan tidak terus menerus yaitu setiap 2 bulan atau lebih. Secara klinik lama penggunaan analgetik

>10 tahun memberikan peluang 1,4 kali lebih besar mengalami gagal ginjal kronik. Hal ini menunjukkan bahwa lama penggunaan analgetik >10 tahun meningkatkan risiko terjadinya gagal ginjal kronik.

Jumlah tablet menunjukkan jumlah paparan yang merusak ginjal, oleh karena jumlah tablet penggunaan analgetik dianalisis untuk mengetahui kaitan jumlah tablet dengan kejadian gagal ginjal kronik. Hasil analisis pada Tabel 4.

Tabel 4. Kaitan antara jumlah tablet analgetik dan kejadian gagal ginjal kronik

Faktor risiko		Kasus	Kontrol	Total	p value CI 95 %	OR
Jumlah tablet obat analgetik	1- 500 tablet	6	25	31	0,001	22,917
	>500 tablet	11	2	13	3,981-131	
Total		17	27	44		

Secara klinik pada pasien yang menggunakan analgetik lebih dari >500 tablet mempunyai risiko 23 kali lebih besar mengalami gagal ginjal kronik. Kebiasaan menggunakan analgetik meningkatkan terjadinya penyakit gagal ginjal kronik. Penggunaan asetaminofen lebih dari 5.000 tablet selama lima tahun dapat meningkatkan kejadian penyakit ginjal stadium akhir. Lama penggunaan analgetik mempengaruhi lama paparan analgetik terhadap ginjal. Risiko terjadinya penyakit ginjal stadium akhir meningkat pada

penggunaan lebih dari lima tahun (Elseviers *et al*, 1998)

Efek toksik akibat obat anti inflamasi non steroid tergantung dengan dosis dan lama penggunaan obat. Penelitian tentang penggunaan anti inflamasi non steroid dan gagal ginjal akut pada pasien usia lanjut dilakukan oleh Griffin *et al*, tahun 2000 di USA menunjukkan bahwa *odds ratio* penggunaan OAINS adalah 1,58 (95% CI 1,34-1,86). Hasil penelitian kaitan penggunaan OAINS dengan kejadian GGK pada Tabel 5.

Tabel 5. Kaitan antara penggunaan OAINS dengan kejadian gagal ginjal kronik

Faktor risiko		Kasus	Kontrol	Total	p value CI 95%	OR
OAINS	ya	8	2	10	0,048	4,47
	tidak	52	58	110	0,906-21,97	
Total		60	60	120		

Berdasarkan hasil analisis bivariat riwayat penggunaan OAINS berkaitan dengan kejadian gagal ginjal kronik (OR 4,47;p<0,05). Obat anti inflamasi non steroid menghambat sintesis prostaglandin yang

mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi pada medula ginjal. Lama penggunaan OAINS berkaitan dengan gagal ginjal kronik pada Tabel 6.

Tabel 6. Kaitan antara lama penggunaan OAINS dan kejadian gagal ginjal kronik

Faktor risiko		Kasus	Kontrol	Total	p value CI 95 %	OR
Lama penggunaan OAINS	1- 10 tahun	11	4	15	0,496	0,364
	>10 tahun	1	1	2	0,018 - 7,295	
Total		12	5	17		

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa jumlah tablet OAINS berkaitan dengan kejadian gagal ginjal kronik (OR 12,0; $p < 0,05$). Secara klinik pasien yang

menggunakan OAINS lebih dari >500 tablet mempunyai risiko 12 kali lebih besar mengalami gagal ginjal kronik pada Tabel 7.

Tabel 7. Kaitan antara jumlah tablet OAINS dan kejadian gagal ginjal kronik

Faktor risiko	Kasus	Kontrol	Total	<i>p</i> value CI 95 %	OR
Jumlah tablet OAINS	1- 500 tablet	3	4	7	0,036
	> 500 tablet	9	1	10	0,936-153
Total	12	5	17		

Analgetik dan obat anti inflamasi non steroid mempunyai mekanisme kerja menghambat sintesis prostaglandin. Penggunaan kombinasi analgetik dan

OAINS kemungkinan meningkatkan risiko gagal ginjal kronik. Hasil analisis bivariat kaitan antara riwayat penggunaan analgetik dan OAINS pada Tabel 8.

Tabel 8. Kaitan antara penggunaan analgetik dan OAINS dengan kejadian GJK

Faktor risiko	Kasus	Kontrol	Total	<i>P</i> value CI	OR
Analgetik dan OAINS	ya	9	2	11	0,027
	tidak	51	58	109	1,057-24,78
Total	60	60	120		

Berdasarkan analisis bivariat penggunaan analgetik dan OAINS berkaitan dengan kejadian gagal ginjal kronik (OR 5,12; $p < 0,027$). Penggunaan kombinasi analgetik dan OAINS meningkatkan risiko terjadinya gagal ginjal kronik 5,1 kali. Penghambatan sintesis prostaglandin yang kuat oleh OAINS dalam jangka waktu pendek sudah dapat menyebabkan vasokonstriksi renal, menurunkan aliran darah ke ginjal dan potensial menimbulkan iskemia glomerular. Secara klinik lama

penggunaan analgetik dan anti inflamasi non steroid >10 tahun mempunyai risiko 0,5 kali lebih kecil mengalami gagal ginjal kronik. Kemungkinan pada penelitian ini, penggunaan analgetik dan OAINS selama kurang dari 10 tahun sudah menyebabkan terjadinya gagal ginjal kronik, sehingga pasien gagal ginjal kronik menghentikan penggunaan. Kaitan lama penggunaan analgetik, OAINS dengan kejadian gagal ginjal kronik pada Tabel 9.

Tabel 9. Kaitan lama penggunaan analgetik dan OAINS dengan kejadian gagal ginjal kronik

Faktor risiko	Kasus	Kontrol	Total	<i>p</i> value CI 95 %	OR
Lama penggunaan analgetik dan OAINS	1-10 tahun	16	4	20	0,602
	> 10 tahun	2	1	3	0,036-6,9
Total	18	5	23		

Penggunaan analgetik dan obat anti inflamasi non steroid secara berlebihan dengan kriteria yang ditetapkan, dilaporkan 137 kasus (23,5%) dan 196 kontrol (16,5%), memberikan *odds ratio* 1,22 (95% CI 0,89-1,66). Alasan utama untuk penggunaan analgetik dan OAINS adalah sakit kepala (37% kasus dan 34% kontrol), dan nyeri

muskuloskeletal (30% kasus dan 32% kontrol) dan kondisi kardiovaskular dengan penggunaan aspirin (12% kasus dan 7% dari kontrol) (Ibanez *et al*, 2005). Hasil penelitian kaitan jumlah tablet penggunaan analgetik dan OAINS dengan kejadian gagal ginjal kronik pada Tabel 10.

Tabel 10. Kaitan jumlah tablet penggunaan analgetik dan OAINS dengan kejadian gagal ginjal kronik

Faktor risiko	Kasus	Kontrol	Total	<i>p</i> value CI 95 %	OR
Jumlah tablet analgetik dan OAINS					
1- 500 tablet	7	2	9	0,964	1,058
>500 tablet	11	3	14	0,138-7,934	
Total	18	5	23		

Hasil analisis bivariat diperoleh (OR 1,1;*p*>0,05), maka secara statistik tidak ada kaitan yang bermakna antara jumlah tablet analgetik dan anti inflamasi non steroid dengan kejadian gagal ginjal kronik. Secara klinik jumlah tablet penggunaan analgetik dan anti inflamasi non steroid > 500 tablet mempunyai risiko 1,1 kali mengalami gagal ginjal kronik. Analgetik dan obat anti inflamasi non steroid mempunyai mekanisme yang sama sehingga apabila digunakan dalam waktu yang bersamaan dapat meningkatkan efek terhadap kerusakan ginjal.

KESIMPULAN

Riwayat penggunaan analgetik (paracetamol dan antalgin) tidak berkaitan dengan kejadian gagal ginjal kronik (OR 0,1;*p*>0,05;CI 0,018-0,366), obat anti inflamasi non steroid (asam mefenamat, natrium diklofenak, kalium diklofenak, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, ibuprofen,

dan ketoprofen) berkaitan dengan kejadian gagal ginjal kronik (OR 4,4;*p*<0,05;CI 0,906-21,97), kombinasi analgetik dan obat anti inflamasi non steroid berkaitan dengan kejadian gagal ginjal kronik (OR 5,1;*p*<0,05; CI 1,057-24,78).

DAFTAR PUSTAKA

- Elseviers, M.M., DeBroe, M.E., Bengtsson, U., 1996, Analgesic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* ;11:2407-2408
- Elseviers, M.M., DeBroe, M.E., Bengtsson, U., 1998, A long-term prospective controlled study of analgesic abuse in Belgium. *Kidney Int* ;48:1912-1919
- Elseviers, M.M., Burr, F.R., Weinberg, C.R., 1998, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* :165-172
- Fored, C.M., 2003, Risk factors for the development of chronic renal failure, Stockholm, Karolinska University Press

- Foreed, C.M., Stewart,J.H., Dickman, P.W., 2003, The analgesic syndrome. In: Stewart JH,ed. Analgesic and NSAID-induced kidney disease.Oxford, England: Oxford University Press
- Griffin, M.R., Yared,A., Ray,W.A., 2000, Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Department of Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN 37232, USA
- Kompas, 2006, Pelayanan kesehatan pasien gagal ginjal kronik dengan hemodialisa di rumah sakit. www.kompasonline.com. Diakses tanggal 14 April 2008
- Mcclellan, W.M., dan Flanders,W.D., 2003, Risk Factor for progressive chronic kidney disease; *J Ant Soc Nephrol*; 14:s65-s70
- National Kidney Foundation, 2004, K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients
- Price, S.A., dan Wilson,L.M., 2002, Pathofisiologi Konsep Klinik Proses-Proses Penyakit. EGC. Jakarta
- Strong, T.W, Stevens, L.A., Coresh, J., Greene.A, Schonder, K.S., 2005, Chronic and End Stage Renal Disease in Chisholm-Burns *et al* (Eds.) *Pharmacotherapy : Principles & Practices*, McGraw-Hill,New York, hal. 373-402
- Suhardjono, Lydia, A., Kapojos, E.J., Sidabutar, R.P.,2001,Gagal Ginjal Kronik Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi 3. Jakarta: FKUI

UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTIF TEH HIJAU KOMBUCHA PADA TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

M.Thesa Ghozali^{1*}, Puguh Novi Arsito²

^{1,2} Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health Science,
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

*e-mail: mt_ghozali@ymail.com

ABSTRAK

Parasetamol adalah obat analgesik-antipiretik yang mempunyai efek hepatotoksik ketika digunakan pada dosis yang tinggi. Toksisitas parasetamol ini disebabkan karena pembentukan senyawa racun dari beberapa bagian obat yang dimetabolisme oleh sitokrom P450. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas hepatoprotektif teh hijau kombucha pada tikus albino galur wistar. Gangguan hati akut dilakukan dengan cara menginduksi parasetamol dengan dosis 740mg/kg BB. Teh hijau kombucha diberikan dengan 0,5, 1,0, dan 1,5 ml peroral diberikan selama 7 hari. Parameter biokimia hati (kadar SGOT, SGPT) diukur dengan menggunakan spektrofotometer, dan kemudian dicatat berat hati tikus (bobot per 100 gram). Hasil penelitian menunjukkan bahwa teh hijau kombucha dengan dosis yang sudah ditentukan dapat mencegah peningkatan bobot hati tikus secara signifikan dengan nilai $p < 0,05$ ketika dibandingkan dengan kelompok hewan uji yang diinduksi parasetamol. Teh hijau kombucha dengan dosis 1,0 ml lebih efektif dari dosis lain 0,5 dan 1,5 ml. Teh hijau kombucha memberikan efek hepatoprotektif secara signifikan dengan nilai $p < 0,05$ dengan menurunkan aktivitas enzim serum seperti SGOT dan SGPT. Teh hijau kombucha dengan dosis 1,0 ml juga efektif menurunkan kadar SGOT dan SGPT. Kesimpulan dari penelitian ini adalah teh hijau kombucha mempunyai aktivitas hepatoprotektif yang baik.

Kata kunci: efek hepatoprotektor, parasetamol, teh hijau *kombucha*

ABSTRACT

Paracetamol is an analgesic-antipyretic drug that has hepatotoxic effect when taken in high doses. Paracetamol toxicity is due to the formation of toxic metabolites when a part of it is metabolized by cytochrome P450. This study was designed to evaluate the hepatoprotective activity of green kombucha tea (GKT) in wistar albino rats. Acute liver injury was induced by paracetamol (750mg/kg, b.w). GKT at the dose of 0.5, 1.0, and 1.5 ml, p.o was administered for 7 days. The biochemical parameters of liver such as serum glutamate oxaloacetate transaminase (SGOT), glutamate pyruvate transaminase (SGPT) levels were measured using spectrophotometer. Finally, the liver weight (Wt/100g b.w) of rats were recorded. GKT in all doses prevented the increase of liver weight significantly ($p < 0.05$) when compared with paracetamol treated rats. The dose 1.0 ml of GKT was found to be the most effective than the other dose (0.5 and 1.5 ml). GKT produced hepatoprotective effect significantly ($p < 0.05$) by decreasing the activity of serum enzyme such as SGOT and SGPT. The 1.0 ml dose of GKT also found to be the most effective dose to decrease the levels of SGOT and SGPT. It is concluded that the Green kombucha tea possesses good hepatoprotective activity.

Keywords: green kombucha tea, hepatoprotective effect, paracetamol

PENDAHULUAN

Kecenderungan meningkatnya prevalensi penderita hepatitis memerlukan penanganan yang baik, karena sebagian

besar hepatitis dapat menjadi kronis yang akan berlanjut menjadi sirosis dan kanker hati, serta berakhir dengan kematian akibat kegagalan fungsi hati (Anonim, 2004).

Salah satu obat tradisional yang diduga memiliki sifat sebagai hepatoprotektor adalah *kombucha tea* atau lebih dikenal dengan nama jamur teh atau jamur dipo (Anonim, 2006). *Kombucha tea* sudah banyak dilaporkan khasiatnya dalam hal medis seperti sebagai anti diabetes, anti hipertensi, dan anti inflamasi (Frank, 1995).

Kombucha tea merupakan cairan teh hasil fermentasi dibawah kondisi aerobik bakteri *acetobacter xylinum* dan ragi *saccharomyces sereviceae* dalam masa zoogela serupa nata yang disebut "*nata de tea*" atau biasa dikenal sebagai *kombucha colony* (Frank, 1995). Kultur *kombucha* tumbuh di dalam medium teh manis yang kemudian akan menghasilkan berbagai macam metabolit yang sangat berguna bagi kesehatan, seperti asam malat, asam oksalat, beberapa macam asam amino, dan terutama asam glukoronat (Frank, 1995).

Asam glukoronat sendiri merupakan senyawa endogen yang bekerja pada metabolisme fase dua yang berkonjugasi dengan senyawa-senyawa toksik (Katzung, 1998). Berdasarkan kandungan asam glukoronat tersebut, maka penelitian ini kemudian dilakukan untuk mengetahui efek hepatoprotektif *Kombucha tea* secara *in vivo* terinduksi Parasetamol dengan parameter kadar SGOT & SGPT.

METODE PENELITIAN

Subyek uji yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan umur 40-60 hari, dengan berat badan sekitar

20-30 g (diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran & Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta). Bahan dan alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *kombucha tea* berstandar, sebagai obyek uji, yang diperoleh dari hasil pembiakan sendiri, parasetamol yang dibeli di Brataco, kit SGOT & SGPT merek Dyasis (Jerman), dan pakan tikus yang menggunakan BR-2.

Alat-alat yang digunakan adalah peralatan bedah (gunting, pinset), alat-alat gelas yang lazim digunakan (gelas beker, gelas ukur, labu takar, dan gelas arloji), cawan porselen, pipet, mortir dan stamper, jarum suntik oral volume 3 ml (terumo syringe), ependroff, sentrifus mikrolab 300 (Merk, Germany), tabung reaksi, timbangan elektrik, dan timbangan tikus.

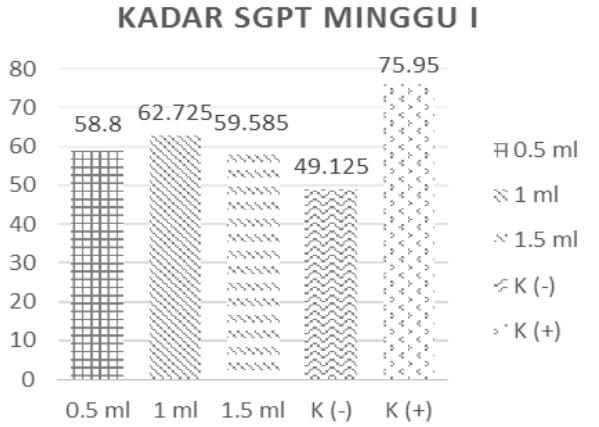
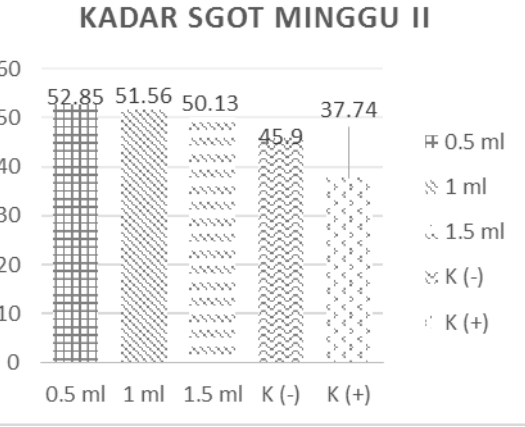
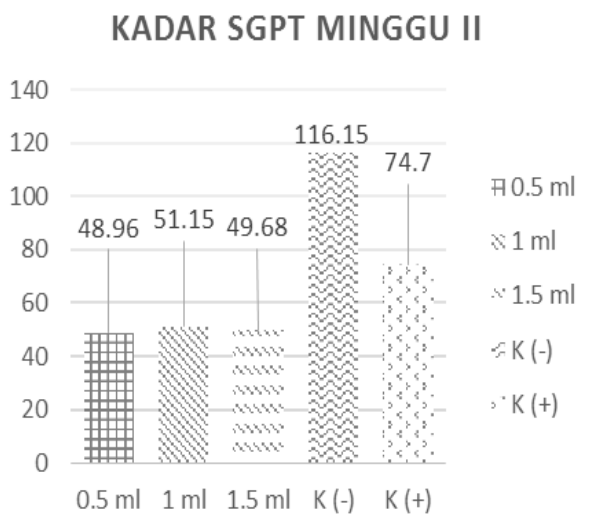
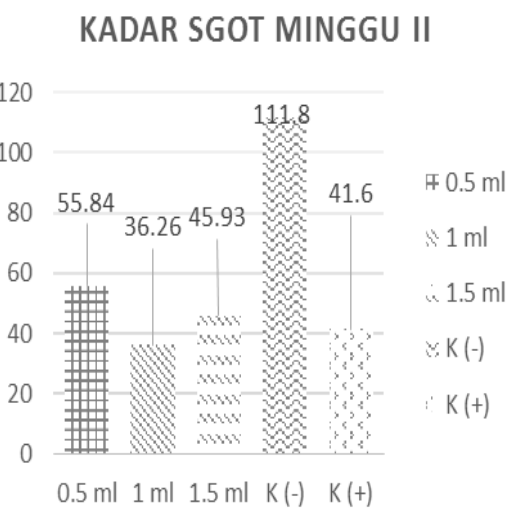
Dosis Parasetamol dan *kombucha tea* ditetapkan berdasarkan hasil orientasi (percobaan pendahuluan) 750 mg/kgBB. Pengambilan darah dilakukan dari sinus orbitalis mata. Serum tikus digunakan dalam mengukur aktivitas SGOT & SGPT secara spektrofotometri menggunakan metode kinetik GPT-alat. Analisis histopatologi dilakukan menggunakan hati tikus yang disimpan dalam larutan formalin 10% untuk pembuatan preparat histopatologi sel hati.

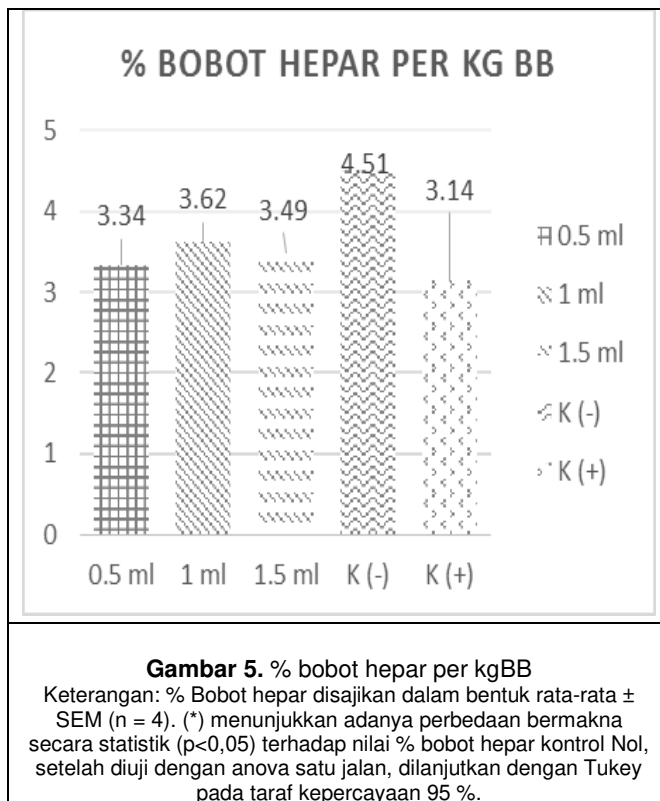
Tikus secara acak dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok I untuk kontrol positif diberikan parasetamol dengan dosis 750 mg/kg BB. Kelompok II untuk kontrol negatif tidak diberi perlakuan apapun. Kelompok III - V untuk uji aktivitas hepatoprotektif diberi parasetamol dengan dosis 750 mg/kg BB yang sebelumnya sudah diberi teh kombucha dengan variasi dosis sebesar 1,5 ml, 1 ml, dan 0,5 ml secara oral dua kali

sehari selama enam hari berturut-turut dan kemudian diberi. Serum dibuat dengan cara menampung darah tikus dalam ependroff yang telah diberi heparin secukupnya.

Kemudian di centrifuge dengan kecepatan 3500 rpm selama 10 menit. Supernatan yang terbentuk merupakan serum darah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

 <p>KADAR SGPT MINGGU I</p> <p>80 70 60 50 40 30 20 10 0</p> <p>58.8 62.725 59.585 49.125 75.95</p> <p>0.5 ml 1 ml 1.5 ml K (-) K (+)</p> <p>0.5 ml 1 ml 1.5 ml K (-) K (+)</p>	 <p>KADAR SGOT MINGGU II</p> <p>60 50 40 30 20 10 0</p> <p>52.85 51.56 50.13 45.9 37.74</p> <p>0.5 ml 1 ml 1.5 ml K (-) K (+)</p> <p>0.5 ml 1 ml 1.5 ml K (-) K (+)</p>
<p>Gambar 1. Kadar SGPT Minggu I</p> <p>Keterangan: nilai SGPT (U/l) disajikan dalam bentuk rata-rata \pm SEM (n = 4). (*) menunjukkan adanya perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$) nilai SGPT kontrol positif dibanding semua perlakuan, setelah diuji dengan anova satu jalan, dilanjutkan dengan Tukey pada taraf kepercayaan 95 %.</p>	<p>Gambar 2. Kadar SGOT Minggu I</p> <p>Keterangan: nilai SGPT disajikan dalam bentuk rata-rata \pm SEM (n = 4). menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$) terhadap nilai SGOT kontrol Nol, setelah diuji dengan anova satu jalan, dilanjutkan dengan Tukey pada taraf kepercayaan 95 %.</p>
 <p>KADAR SGPT MINGGU II</p> <p>140 120 100 80 60 40 20 0</p> <p>48.96 51.15 49.68 116.15 74.7</p> <p>0.5 ml 1 ml 1.5 ml K (-) K (+)</p> <p>0.5 ml 1 ml 1.5 ml K (-) K (+)</p>	 <p>KADAR SGOT MINGGU II</p> <p>120 100 80 60 40 20 0</p> <p>55.84 36.26 45.93 111.8 41.6</p> <p>0.5 ml 1 ml 1.5 ml K (-) K (+)</p> <p>0.5 ml 1 ml 1.5 ml K (-) K (+)</p>
<p>Gambar 3. Kadar SGPT Minggu 2</p> <p>Keterangan: nilai SGPT disajikan dalam bentuk rata-rata \pm SEM (n = 4). (*) dan (**) menunjukkan adanya perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$) terhadap nilai SGOT kontrol Nol, setelah diuji dengan anova satu jalan, dilanjutkan dengan Tukey pada taraf kepercayaan 95 %.</p>	<p>Gambar 4. Kadar SGOT Minggu 2</p> <p>Keterangan: nilai SGOT (U/l) disajikan dalam bentuk rata-rata \pm SEM (n = 4). (*) menunjukkan adanya perbedaan bermakna secara statistik ($p < 0,05$) terhadap nilai SGOT kontrol Nol, setelah diuji dengan anova satu jalan, dilanjutkan dengan Tukey pada taraf kepercayaan 95 %.</p>



Penelitian ini menggunakan teh hijau sebagai sumber kombucha. Teh hijau seberat 20 g diseduh terlebih dahulu dengan menggunakan air mineral 1 liter. Penggunaan teh hijau memiliki beberapa keuntungan apabila dibandingkan dengan teh hitam. Teh hijau memiliki kapasitas antioksidan yang lebih tinggi dibanding teh hitam. Hal ini dikarenakan kandungan *Epigallo catechin gallat* (EGCG) yang lebih tinggi pada teh hijau. Apabila menggunakan teh hitam maka kandungan EGCG akan rendah (Frank, 1995). Penggunaan air mineral dikarenakan dalam pertumbuhan jamur kombucha juga diperlukan mineral. Apabila digunakan *aquadest* maka suplai mineral tidak dapat terpenuhi (Frank, 1995). Sumber karbohidrat yang digunakan pada kultur berasal dari sukrosa sebanyak 20 g. Sukrosa ini merupakan *precursor* dari

pembentukan asam glukoronat yang diduga berkhasiat sebagai hepatoprotektor. Dari hasil optimasi diketahui waktu kultur optimal adalah 7 hari. Pada hari ke-7 ini diketahui rata-rata pH larutan kombucha adalah 3. Larutan kombucha dipersiapkan berbeda kultur tiap harinya, sehingga kualitas larutan yang diberikan ke hewan uji bersifat seragam tiap harinya. Apabila digunakan kultur yang sama pada kurun waktu tertentu, maka pH larutan turun terlalu rendah, sehingga kualitasnya tidak sama.

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih galur wistar dengan berat badan rata-rata 200 g. Pemeriksaan sederhana dan rutin yang dilakukan untuk pemeriksaan fungsi hepar adalah pemeriksaan SGPT dan SGOT. Enzim SGPT terikat dalam sitoplasma sel hepar sedangkan enzim SGOT terikat dalam

organel sel hepar. Apabila sel hepar mengalami nekrosis maka akan terjadi kenaikan kadar kedua enzim ini dalam serum. Walaupun SGPT dan SGOT sering dianggap sebagai enzim hepar karena tingginya konsentrasi keduanya dalam hepatosit, namun hanya SGPT yang spesifik terhadap hepar jika dibandingkan dengan SGOT mengingat SGOT juga terdapat pada otot jantung, otot tubuh, ginjal dan pankreas (Joyce, 2007). Sebelum dilakukan percobaan, tikus dikondisikan terlebih dahulu selama 1 minggu. Selama 1 minggu ini tikus hanya diberikan pakan saja. Setelah kondisi tikus stabil, maka dilanjutkan dengan pemberian larutan kombucha selama 1 minggu. Setelah 1 minggu pemberian larutan kombucha, dilakukan pengambilan sampel darah periode pertama. Pada periode pertama ini belum dilakukan pemberian hepatotoksin. Setelah pengukuran SGPT/SGOT periode 1 dilakukan, maka langkah selanjutnya adalah pemberian hepatotoksin bersama dengan larutan kombucha selama 1 minggu. Setelah 1 minggu kadar SGPT/SGOT kembali diukur. Berikut adalah data kadar SGOT dan SGPT tikus pada periode pertama dan kedua.

Pada periode atau minggu 1 (sebelum pemberian hepatotoksin) diketahui kadar SGPT antar kelompok adalah sama. Perbedaan hanya terjadi pada kadar SGPT kelompok kontrol negatif. Meskipun perbedaan tersebut bermakna secara statistik ($p < 0,05$), namun diketahui kadar SGPT tersebut masih normal (75,95 U/l). Kadar SGPT dikatakan tinggi apabila telah mencapai 2×40 U/l. Variasi tersebut terjadi kemungkinan karena fluktuasi kondisi fisiologis hewan uji saja sehingga secara keseluruhan disimpulkan bahwa pada

periode pertama kadar SGPT hewan uji normal. Pada periode 2 (setelah pemberian hepatotoksin) diketahui sudah diketahui perbedaan kadar SGPT. Untuk kadar SGPT kontrol negatif terlihat mencapai kadar 116,15 U/l. Apabila kadar SGPT mencapai kadar ini diketahui bahwa sudah terjadi kondisi hepatotoksik. Sedangkan pada kelompok perlakuan lain, diketahui kadar SGPT nya masih normal. Kadar SGPT tersebut diketahui berbeda signifikan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Kadar SGPT terendah dicapai oleh kelompok dosis 0,5 ml, yaitu 48,96 U/l. Selain itu dari hasil interpretasi data kadar SGPT antar kelompok perlakuan kombucha (0,5 ml, 1 ml, 1,5 ml) diketahui dengan semakin meningkatnya pemberian dosis kombucha tidak berkorelasi dengan semakin turunnya kadar SGPT sehingga diketahui penurunan kadar SGPT tersebut tidak bergantung pada dosis (*non dose dependent*). Pada dosis 0 (0) diketahui juga terjadi penurunan kadar SGPT.

Pada periode 1 (sebelum pemberian hepatotoksin) diketahui kadar SGOT antar kelompok tidak berbeda secara statistik ($p < 0,05$) sehingga secara keseluruhan disimpulkan bahwa pada periode pertama kadar SGOT hewan uji normal. Pada periode 2 (setelah pemberian hepatotoksin) diketahui sudah diketahui perbedaan kadar baik SGOT. Untuk kadar SGOT kontrol negatif terlihat mencapai kadar 111,80 U/l. Apabila kadar SGOT mencapai kadar ini diketahui bahwa sudah terjadi kondisi hepatotoksik. Sedangkan pada kelompok perlakuan lain, diketahui kadar SGOT nya masih normal. Kadar SGOT tersebut diketahui berbeda signifikan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Kadar

SGOT terendah dicapai oleh kelompok dosis 1 ml, yaitu 36,26 U/l. Selain itu, dari hasil interpretasi data kadar SGOT antar kelompok perlakuan kombucha (0,5 ml, 1 ml, 1,5 ml) diketahui dengan semakin meningkatnya pemberian dosis kombucha tidak berkorelasi dengan semakin turunnya kadar SGOT sehingga diketahui penurunan kadar SGOT tersebut tidak bergantung pada dosis (*non dose dependent*).

Pada percobaan ini diketahui bahwa teh hijau kombucha mampu menurunkan kadar SGOT/SGPT pada tikus yang teinduksi parasetamol dosis hepatotoksik. Salah satu toksisitas parasetamol adalah karena obat ini dimetabolisme oleh enzim CYP450 menjadi produk antara yang sangat reaktif yaitu NAPQI (*N-Acetyl-P-Benzoquinone Imine*) (Katzung, 1998). Secara alamiah tubuh mampu membuang senyawa ini dengan jalan mengkonjugasikannya membentuk metabolit merkapturat dengan bantuan enzim GSH (Glutathion). NAPQI sebenarnya hanya diproduksi dalam jumlah kecil, namun tipe ikatannya dengan sel hepatosit bersifat kovalen. Ikatan kovalen diketahui bersifat kuat sehingga dapat memicu kerusakan sel hepatosit. Apabila kondisi hepatotoksik berlangsung lama, maka akan mengarah ke nekrosis (kematian) sel hepatosit.

Salah satu manifestasi kerusakan hepar adalah terjadinya kondisi pembengkakan dan perlemakan hepar (Frances, 1992). Kondisi ini dapat diamati dengan mengukur perbedaan bobot hepar pasca uji periode 2 sehingga pada penelitian ini juga dibandingkan bobot hepar pasca uji periode 2. Dari data tersebut diketahui bahwa terjadi peningkatan bobot hepar yang tinggi pada kelompok kontrol negatif (4,51%

kgBB). Hal ini mengindikasikan telah terjadinya tanda-tanda hepatotoksitas pada hepar. Perbedaan tersebut berbeda secara statistik dengan semua kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Pada saat pembedahan juga terlihat adanya steatosis pada hepar. Steatosis merupakan penimbunan atau akumulasi lemak dalam sel-sel yang biasanya memetabolisme lemak. Hal ini diakibatkan karena kerja hati yang berat akibat gangguan hepatotoksin. Transfer lipid keluar dari hepar menjadi terhambat dan terakumulasi dalam hati. Degenerasi ini bisa terjadi secara mikrovaskuler maupun makrovaskuler. Sel-sel yang mengalami degenerasi ini perubahannya bersifat reversibel. Apabila dibiarkan lebih lanjut kondisi ini bisa berkembang ke arah sirosis atau nekrosis. Apabila dilakukan perbandingan % bobot hepar kelompok perlakuan kombucha (0,5, 1, dan 1,5 ml) dengan k(0) diketahui tidak terjadi perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$) sehingga diketahui kondisi hepatotoksik tidak terjadi pada kelompok ini. Selain itu dari hasil interpretasi data % bobot hepar antar kelompok perlakuan kombucha (0,5 ml, 1 ml, 1,5 ml) diketahui dengan semakin meningkatnya pemberian dosis kombucha tidak berkorelasi dengan semakin turunnya % bobot hepar. Sehingga diketahui penurunan % bobot hepar tersebut tidak bergantung pada dosis (*non dose dependent*).

Hasil penelitian ini secara keseluruhan diketahui bahwa teh hijau kombucha memiliki efek hepatoprotektif pada tikus yang terinduksi parasetamol dosis hepatotoksik. Mekanisme hepatoprotektor secara umum dapat terjadi melalui beberapa cara yaitu:

1. Meningkatkan produksi dan aktivitas enzim GSH. Dengan mekanisme ini akan mempercepat terjadinya pembuangan metabolit-metabolit toksik parasetamol dengan bentuk merkapturat. Mekanisme ini belum terungkap melalui penelitian ini.
2. Meningkatkan produksi dan aktivitas enzim glukoronil transferase. Dengan mekanisme ini juga akan mempercepat terjadinya pembuangan metabolit-metabolit toksik parasetamol dengan bentuk glukoronat. Mekanisme ini belum terungkap melalui penelitian ini.
3. Meningkatkan ketersediaan substrat glukoronat. Mekanisme ini diduga merupakan mekanisme kerja yang dimiliki oleh teh kombucha. Seperti yang sudah diketahui sebelumnya kombucha memiliki kandungan glukoronat yang potensial
4. Berperan sebagai antioksidan. Metabolit reaktif (radikal bebas) yang dapat memicu terjadinya hepatotoksik akan ditangkap oleh antioksidan (*radical scavengers*) sehingga tidak terjadi hepatotoksik. Kandungan antioksidan dari teh

kombucha yang tinggi diduga berkontribusi pada tahap ini.

KESIMPULAN

Pemberian teh hijau kombucha dapat menurunkan kadar SGOT/SGPT tikus yang terinduksi parasetamol dosis hepatotoksik. Penurunan kadar SGOT/SGPT tikus yang terinduksi parasetamol bersifat tidak tergantung pada seberapa besar dosis teh hijau kombucha yang diberikan (*non dose dependent*).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2004, *Litbang Kesehatan*. Tersedia (online).
- Anonim, 2006, *Kombucha Tea*. Tersedia (online)
- Frank, G. W., 1995, *Kombucha – Healthy Beverage and Natural Remedy From Teh Far East*. 9th edition. W. Ennstahler, A-4402 steyr, Austria
- Joyce LeFever Kee. 2007. *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium & Diagnostik*, EGC, Jakarta
- Katzung, B. G. .1998. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi IV. Alih Bahasa : Staf dosen Farmakologi Fakultas Kedokteran UNSRI. Penerbit Buku Kedokteran : Jakarta

PETUNJUK BAGI PENULIS

1. Naskah dapat merupakan hasil penelitian, survey, atau telaah pustaka yang erat kaitannya dengan bidang kefarmasian, kesehatan, dan lingkungan hidup.
2. Naskah berupa penelitian harus belum dan tidak pernah dipublikasikan dalam media cetak lain.
3. Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia atau dalam bahasa Inggris. Naskah berupa ketikan asli dikirimkan dalam bentuk *print out* dan *soft copy* yang disimpan dalam kepingan CD.
4. Sistematika penulisan ditulis dengan urutan sebagai berikut:
 - a. judul diusahakan cukup informatif dan tidak terlalu panjang,
 - b. nama (nama-nama) penulis (tanpa gelar) dan institusi/alamat tempat bekerja ditulis lengkap dan jelas disertai alamat email korespondensi,
 - c. intisari dan kata kunci ditulis dalam bahasa Inggris. Intisari tidak lebih dari 250 kata yang berisi latar belakang penelitian secara singkat, metode, hasil dan kesimpulan penelitian. kata kunci (*keywords*) terdiri dari 1-5 kata,
 - d. pendahuluan berisi latar belakang, tujuan penelitian, masalah yang mendasari penelitian, dan tinjauan teori,
 - e. metode penelitian menguraikan bahan dan alat yang digunakan, jalannya penelitian, dan analisis data dalam bentuk narasi,
 - f. hasil dan pembahasan,
 - g. kesimpulan dan saran,
 - h. ucapan terimakasih (bila ada), dan
 - i. daftar pustaka.
5. Cara Penulisan: abstrak ditulis dengan jarak 1 spasi dan naskah 1,5 spasi, panjang naskah 10 sampai 15 halaman, dengan format atas dan kiri berjarak 4 cm, kanan dan bawah 3 cm dari tepi kertas ukuran kwarto/A4
6. Tabel harus utuh dan jelas terbaca dengan judul tabel di bagian atas dengan nomor urut angka arab. Judul gambar serta grafik ditulis dibawah gambar/grafik dengan nomor urut angka Arab
7. Pustaka dalam naskah ditulis dalam sistem nama-tahun. Bila pustaka mempunyai lebih dari dua penulis diikuti *et al.*, lalu tahun.

Contoh:
Menurut Thompson (1997), sel kanker kehilangan inhibisi kontak.....
Genus Erythrina menunjukkan aktivitasnya sebagai inhibitor COX II dan anti inflamasi (Pillay *et al.*, 2001)
8. Daftar pustaka disusun dalam urutan abjad secara kronologis:
 - a. Untuk buku: nama pokok dan inisial pengarang, tahun terbit, *judul buku*, jilid, edisi, nama penerbit, tempat terbit, halaman yang diacu
 - b. untuk karangan dalam buku: nama pokok dan inisial pengarang, tahun, judul karangan, inisial dan nama editor, *judul buku*, nama penerbit, tempat terbit, halaman permulaan dan akhir.
 - c. untuk karangan dalam majalah atau jurnal: nama pokok dan inisial pengarang, tahun, judul karangan, singkatan nama majalah (*italic*), volume (*italic*), halaman permulaan dan akhir karangan tersebut

Contoh:
Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Ibrahim, G., edisi IV, UI press, Jakarta, pp. 124-143

Grudee, J., 1986, The influence of systemic and local factors on the development of atherosclerosis, dalam J.K Maruki and S. Bagio (Eds.), *Human Atherosclerosis*, Academic Press, London, pp. 131-164

Bryan, T.M., and Chech, T.R., 1999, Telomerase and the maintenance of Chromosome, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 11, pp. 318-324
9. Apabila diperlukan ucapan terimakasih, supaya dicantumkan di bagian akhir naskah dengan menyebutkan secara lengkap: nama, gelar dan penerima ucapan
10. Redaksi berhak menetapkan tulisan yang akan dimuat, mengadakan perubahan susunan naskah, memperbaiki bahasa, meminta penulis untuk memperbaiki naskah, dan menolak naskah yang tidak memenuhi syarat.
11. Penulis yang naskahnya dimuat akan menerima terbitan dua eksemplar.

UCAPAN TERIMA KASIH

JIF mengucapkan terima kasih kepada Mitra Bestari yang telah memberikan kontribusi atas terbitnya Jurnal Ilmiah Farmasi volume 9 nomor 1, yaitu

Prof. Dr. Sudibyo Martono, Apt
Prof. Dr. Zullies Ikawati, Apt
Dra. RA Yai Suryo Prabandari, M.Si., Ph.D